

Aus dem Institut für Schlaganfall und Demenzforschung Großhadern
der Ludwig Maximilians Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Martin Dichgans

Ankle brachial index (ABI) als Prognosefaktor für funktionelles und kognitives Outcome nach Schlaganfall

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians- Universität München

vorgelegt von
Mustafa Gülap
aus Şiran
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Dichgans

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Thomas Pfefferkorn

Prof. Dr. Ralph Haberl

Priv. Doz. Dr. Holger Poppert

Mitbetreuung durch: Priv. Doz. Dr. med. Frank Wollenweber

Dr. rer. nat. M.P.H. Vera Zietemann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07. 04. 2016

Inhaltverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Definition des Schlaganfalls.....	1
1.2 Epidemiologie.....	1
1.3 Schlaganfallsubtypen und Klassifikationssysteme.....	2
1.4. Risikofaktoren.....	4
1.4.1 Nicht modifizierbare Risikofaktoren.....	4
1.4.2 Modifizierbare Risikofaktoren.....	5
1.5 Folgen.....	8
1.6 Prognostische Faktoren.....	9
1.6.1 Rolle des ABI als prognostischer Faktor.....	10
1.6.2 Fragestellung.....	11
2. Methodik.....	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.1.1 Einschlusskriterien.....	12
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	12
2.2 Studienpopulation.....	12
2.2.1 Baseline.....	12
2.2.2 Skalen und Scores zur Beschreibung des Outcomes.....	13
2.2.2.1 NIHSS-Schweregrad des Schlaganfalls.....	13
2.2.2.2 Modified Rankin Scale und Barthel Index- Funktioneller Zustand und Unabhängigkeit.....	14
2.2.3 Erhebung des ABI.....	14
2.2.4 Follow Up nach 3 Monaten.....	15
2.2.5 Erläuterung der eigenen Rekrutierungsleistungen.....	17
2.3 Statistische Auswertung.....	17
3. Ergebnisse.....	19
3.1 Deskription der Studienpopulation bei der Ersterhebung.....	19
3.1.1 Demographische Daten.....	19
3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....	21
3.1.3 Merkmale der Bildgebung.....	23
3.1.4 Ergebnisse der ätiologischen Kategorisierung nach TOAST und A-S-C-O	26
3.2 Kognitive Beeinträchtigung und Funktionelles Outcome bei der Ersterhebung.....	29

3.3 Kognitive Beeinträchtigung und Funktionelles Outcome bei der Nacherhebung.....	31
4. Diskussion.....	34
4.1 Ergebnisse früherer Arbeiten und neue Perspektive unserer Arbeit.....	34
4.2 Prävalenz der ABI-Subgruppen.....	36
4.3 Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....	37
4.4 Kategorisierung nach TOAST und A-S-C-O.....	39
4.5 Funktioneller Zustand bei der Ersterhebung.....	40
4.6 Kognitive Leistungsfähigkeit bei der Ersterhebung.....	41
4.7 Follow Up nach drei Monaten.....	43
4.7.1 Funktioneller Status bei 3-Monats-Follow-Up.....	43
4.7.2 Kognitives Outcome mittels TICS.....	44
4.8 Limitationen der Studie.....	45
5. Zusammenfassung.....	46
6. Literaturverzeichnis.....	48
7. Anhang.....	58
7.1 Tabelle 1,Baseline-Patienten-Charakteristika.....	58
7.2 Tabelle 2, Funktioneller und kognitiver Zustand bei Baseline.....	62
7.3 Tabelle 3, Funktionelles Outcome bzw. Zustand bei 3-Monats-Follow Up.....	63
8. Danksagung.....	65

Abkürzungsverzeichnis

A

Abb.:	Abbildung
ABI:	Ankle -Brachial Index
ACE-Hemmer:	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
APC-Resistent:	Aktivierte-Protein-C- Resistenz
A-S-C-O:	Atherothrombosis-Small vessel disease- Cardioembolism- Other causes
AUC:	Area under the curve
ASS:	Acetylsalicylsäure
AT-III-Mangel:	Antithrombin-III-Mangel

B

BI:	Barthel-Index
BMI:	Body-Mass-Index

C

CHADS ₂ :	Congestive heart failure, Hypertension, Age (≥ 75), Diabetes, Stroke
CHA ₂ DS ₂ -VASc:	Congestive heart failure, Hypertension, Age (≥ 75) , Diabetes, Stroke, vascular disease, Age (65-74), sex category
CADASIL:	Cerebrale autosomal dominante Arteriopathie mit subcorticalen Infarkten und Leukoenzephalopathie
CI:	confidence interval
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie

D

DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
------	---

E

EKG:	Elektrokardiogramm
------	--------------------

G

GÉNIC:	Étude du profil Génétic de l'Infarctus Cérébral
--------	---

H

HAS-BLED: Hypertension, Abnormal renal and/or liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs and/or alcohol excess

HbA_{1c}: Hämoglobin A_{1c}

HDL: High Density Lipoprotein

HR: Hazard Ratio

I

IMD: Intima-Media-Dicke

IMT: Intima Media Thickness

IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

L

LDL: Low Density Lipoprotein

M

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

MCI: Mild Cognitive Impairment

MMSE: Mini-Mental State Examination

mRS: modified Rankin Scale

MRT: Magnetresonanztomographie

N

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

NINDS CDE: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Common Data Element

O

OCSP: Oxfordshire Community Stroke Project

OR: odds ratio

P

p_{chi}²: p-Wert mittels Chi²-Test

p_{FT}: p-Wert mittels Fischers Exakter Test

p_{MWU}: p-Wert mittels U-Test von Mann und Whitney

p _{KW} :	p-Wert mittels Kruskal-Wallis-Test
p _{VA} :	p-Wert mittels einfacher Varianzanalyse
p _T :	p-Wert mittels T-Test
PAD:	peripheral arterial disease
paVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PFO:	Persistierendes Foramen Ovale

S

SPSS:	Statistical Product and Service Solutions
-------	---

T

TOAST:	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TIA:	Transitorisch Ischämische Attackerview
TICS:	Telephone Interview for Cognitive Status
TICS-m:	Modified Telephone Interview for Cognitive Status
TSH:	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TTE:	Transthorakale Echokardiographie

V

VHF:	Vorhofflimmern
------	----------------

W

WHO:	World Health Organization
WML:	White Matter Lesions

1. Einleitung

1.1 Definition des Schlaganfalls

Ein Schlaganfall ist ein plötzlich einsetzendes neurologisches Defizit im zentralen Nervensystem. Dieses entsteht üblicherweise durch eine Blutung/ Hämorrhagie oder durch einen thrombotischen Verschluss. Durch eine derartige Unterbrechung der Blutversorgung resultieren Sauerstoff- und Glukosemangel, die zu einem Gewebeschaden im Gehirn führen [2].

Die variierenden klinischen Symptome sind bedingt durch unterschiedliche Funktionalität betroffener Gehirnareale, wodurch eine lange Liste der möglichen Differentialdiagnosen entsteht [2].

1.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall steht in der Todesursachenstatistik der Industrieländer an dritter Stelle [1]. Weltweit verliert ungefähr jeder Zehnte sein Leben wegen Schlaganfall [3]. Zudem stellt Schlaganfall die führende Ursache für dauerhafte Invalidität im höheren Lebensalter dar [1]. Bis zur Hälfte der Patienten, die dieses Ereignis überlebt haben, sind aufgrund ihrer Behinderung auf fremde Hilfe im Alltag angewiesen [4]. Die betroffenen Patienten leiden nicht nur unter einer eingeschränkten Lebensqualität, sondern auch unter enormen psychischen Belastungen.

Die Kosten der Akutbehandlung und der längerfristigen Konsequenzen (Rehabilitationsmaßnahmen, Minderung bzw. Verlust der Erwerbstätigkeit, Pflege, sekundärpräventive Maßnahmen) belasten das Gesundheitssystem in hohem Maße [1]. Durchschnittliche Lebenszeitkosten pro Schlaganfallpatient in Deutschland belaufen sich auf 43129 Euro, wobei ein beträchtlicher Anteil (18 517 Euro) schon innerhalb des ersten Jahres benötigt wird. Auf diese Weise wurden nach einem ersten Schlaganfall im Jahr 2004 7,1 Milliarden Euro in Deutschland ausgegeben. Unter Berücksichtigung demographischer Variablen wird die Summe der Lebenszeitgesamtkosten in den Jahren 2006-2025 in Deutschland auf ca. 108,6 Milliarden Euro prognostiziert. Diese Kosten sind möglicherweise unterschätzt, da proportional mehr Patienten Schlaganfall überleben werden [1]. Basierend auf den derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten ereignen sich jährlich in Deutschland ca. 196 000 erstmalige und 66 000 Rezidiv-Schlaganfälle (Stand 2008). Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland mit ca. 63 000 Todesfällen (Todesursachenstatistik 2008).

1.3 Schlaganfallssubtypen und Klassifikationssysteme

Der Schlaganfall ist eine heterogene Krankheit mit mehr als 150 bekannten Ätiologien [6]. Die ätiologische Einordnung beeinflusst die Entscheidungen für die Behandlung [5]. Eine eindeutige, praktische und für jeden Patienten anwendbare Klassifikation von Schlaganfallssubtypen ist wichtig, um das Ansprechen akuter Therapiemaßnahmen beurteilen und analysieren zu können, denn die meisten klinischen Studien sind auf Kollektivarbeit von mehreren Institutionen und somit auf Uniformität der Diagnosen angewiesen [5]. Eine derartige Einteilung ist nicht nur eine Voraussetzung für klinische, epidemiologische oder genetisch phänotypisierende Studien, sondern ist auch für therapeutische Entscheidungen in alltäglicher Praxis nützlich. Hierbei stehen verschiedene Optionen der Kategorisierung zur Verfügung. Schlaganfälle lassen sich nach klinischen Syndromen, Schweregrad, zeitlichem Verlauf, Morphologie, Lokalisation und schließlich Ätiologie unterteilen. Bewährt hat sich die zuletzt genannte Methode, nachdem die enorme Bedeutung für das therapeutische Management und Abschätzung des Rezidivrisikos und der klinischen Prognose durch die Klassifizierung nach Ätiologie erkannt wurde [5,6]. So ist zum Beispiel der Nutzen der Karotisendarterektomie in der Sekundärprävention einer symptomatischen Stenose oder die Effizienz der medikamentösen Therapie mit Acetylsalicylsäure bei mikroangiopathischen oder asymptomatischen atherosklerotischen Veränderungen bewiesen worden [5].

Klassifizierung des Schlaganfalls nach Ätiologie:

- ischämische Infarkte
- intrazerebrale Blutungen / Hämorrhagien
- Subarachnoidalblutungen
- Sinusthrombosen

Etwa 80-85% entfallen auf ischämische Infarkte, die verbleibenden 15-20 % auf die übrigen drei Erscheinungsformen. Seit 1993 ist in den Studien und Projekten das am meisten genutzte Klassifikationssystem die **TOAST- Klassifizierung**. Diese wurde in der klinischen Studie „Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment“ TOAST entwickelt und hat sich gegenüber anderen Einteilungen (Stroke Data Bank, Lausanne Stroke Registry, GÉNIC classification, OCSF) durchgesetzt [5,6]. Sie unterscheidet fünf ätiologische Grundtypen ischämischer Schlaganfälle. Die Zuordnung basiert auf klinischen Befunden sowie radiologischen (CT/MRT), kardiologischen (EKG, TTE, TEE), sonographischen und laborchemischen Untersuchungsergebnissen.

1) Makroangiopathie

Bei diesen Patienten liegt eine signifikante Stenose (> 50%) oder Verschluss einer großen hirnversorgenden Arterie oder ihrer kortikalen Abgänge vor, die aller Voraussicht

nach atherosklerotischer Genese sind. Weitere Untersuchungen sollten eine kardiale Emboliequelle ausschließen.

2) Kardiale Embolie

Diese Kategorie erfasst Patienten mit mindestens einer kardialen Emboliequelle, wobei diese nochmals in Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppe aufgeteilt werden. Diese Diagnose wird durch Anamnese bzw. Auftreten früherer Schlaganfälle oder TIAs in unterschiedlichen Gefäßterritorien oder auch systemischer Embolien erhärtet. Mögliche makroangiopathische Thromboliequellen sollten eliminiert werden.

3) Mikroangiopathie

Hierunter sind traditionelle lakunäre Syndrome ohne Zeichen einer kortikalen Dysfunktion eingeschlossen. Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie stützen diese Diagnose. Die zerebrale Bildgebung (CT/MRT) ist entweder ohne Infarktnachweis oder weist subkortikale bzw. Hirnstamminfarkte auf, deren Durchmesser kleiner als 1,5 cm sind. Eine kardiale Emboliequelle oder ipsilaterale makroangiopathische Änderungen mit Stenosen >50% sollten ausgeschlossen werden.

4) Andere Ursachen

Diese Kategorie erfasst Patienten mit seltenen Ursachen einer zerebralen Ischämie wie z.B. Vaskulitiden, Dissektionen, Koagulopathien oder hämatologischen Erkrankungen. Diese Patienten sollten klinische und CT/MRT-morphologische Befunde einer akuten Ischämie unabhängig von Größe und Lokalisation aufweisen. Weitere Untersuchungen sollten diese ungewöhnliche Ursache nachweisen und gleichzeitig ist der Ausschluss kardialer und atherosklerotischer Ursachen notwendig.

5) Unklare Ätiologie

In dieser Gruppe werden Fälle mit zwei oder mehreren konkurrierenden Ursachen mit jenen zusammengefasst, in welchen trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursache zu eruieren war.

Analysiert man die Ätiologiekategorien nach den TOAST-Kriterien in der deutschen sowie in den westeuropäischen Bevölkerungen, bildet sich folgende Verteilung in den unterschiedlichen epidemiologischen Studien ab: 30% kardioembolisch, 22-25% mikroangiopathisch, 10-15% makroangiopathisch, 2-2,5 % anderer Genese [8,9]. Es muss vermerkt werden, dass Männer mehr als doppelt so häufig als Frauen wegen makroangiopathischen Veränderungen betroffen sind. Außerdem weisen andere ethnische Populationen eine signifikant unterschiedliche Distribution auf. Hierbei tritt bei der afroamerikanischen Bevölkerung die Gruppe der lakunären Ischämien mit 42% deutlich hervor [8]. Die TOAST-Klassifikation ist leicht handzuhaben, besitzt eine hohe Interrater-Reliabilität und ermöglicht in der Akutphase eine schnelle Zuordnung. Dennoch gelingt bei etwa 35-40% der Patienten die Bestimmung der Ätiologie nach den TOAST-Kriterien nicht.

Dies ist zum Teil bedingt durch Anwesenheit zwei oder mehrerer konkurrierender Ätiologien (7-8%) [8,9]. Neben weiteren Schwachstellen ist diese heterogene Gruppe der Unklaren Ätiologie der am meisten kritisierte Aspekt dieser Kategorisierung. Ein neuer Ansatz der Schlaganfallklassifikation versucht dies zu verbessern. Die so genannte **A-S-C-O – Klassifikation** teilt Schlaganfall zwar ähnlich wie die TOAST-Klassifikation in dieselben Subtypen aber mit Auslassung der Gruppe für unklare Ätiologie. Dieses Konzept erstrebt eine vollständige Phänotypisierung, indem jede Ätiologiegruppe bzw. die vorliegenden Erkrankungen nach Schweregrad mit 0, 1, 2 oder 3 abgestuft werden. Dabei steht 1 für „wahrscheinliche Ursache für Schlaganfall“, 2 für „Kausalität unsicher“ und 3 für „nicht überzeugend bzw. unwahrscheinlich direkte Ursache für Schlaganfall bei Vorliegen der Erkrankung“. Bei kompletter Abwesenheit von Hinweisen für die Erkrankung wird 0 und bei unvollständiger oder nicht möglicher Diagnostik 9 zugeteilt. Zum Beispiel wird ein Patient mit 70%igen ipsilateralen symptomatischen Stenosen, mikroangiopathischen Veränderungen in der Bildgebung, Vorhofflimmern, und einer Thrombozytenzahl von $700.000/\text{mm}^3$ mit A1-S3-C1-O3 klassifiziert. Derselbe Patient ohne eine zerebrale Bildgebung und mit normalen kardiologischen Befunden würde als A1-S9-C0-O3 kategorisiert. Zusätzlich werden die durchgeführten Untersuchungen nach Aussagekraft beurteilt: A steht für Beweisführung durch Tests oder Kriterien, die als Goldstandard gelten, B für indirekte Beweisführung bzw. weniger sensitive und spezifische Tests oder Kriterien und C für schwache Anhaltspunkte. Durch dieses Design soll die Vollständigkeit, Qualität und der Zeitpunkt der Einschätzung berücksichtigt werden. Besitzt ein Patient mehrere konkurrierende Erkrankungen, die im kausalen Zusammenhang mit dem Schlaganfall stehen, werden diese durch die A-S-C-O – Klassifizierung in der Evaluierung mitberücksichtigt, so dass möglichst wenig Information verloren wird [7].

1.4 Risikofaktoren

Das Auftreten eines Schlaganfalls wird durch bestimmte Risikofaktoren begünstigt. Diese können in nicht-modifizierbare, modifizierbare und potenziell modifizierbare eingeteilt werden [10].

1.4.1 Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

Diese Faktoren sind im Allgemeinen zwar nicht direkt veränderbar, allerdings werden hierdurch Patienten identifiziert, die von einer strengen Prävention bzw. Behandlung anderer Risikofaktoren profitieren würden.

Die **Altersabhängigkeit** des Schlaganfalls wird in den meisten epidemiologischen Studien demonstriert. Durch kumulative Wirkungen des Alterns auf das kardiovaskuläre System

verdoppelt sich das Risiko sowohl für ischämischen Infarkt als auch für intrazerebrale Blutung für jede Dekade ab einem Alter von 55 Jahren [10].

Bei **Männern** wird eine höhere altersspezifische Inzidenz und Prävalenz der ischämischen und hämorrhagischen Ereignisse als bei Frauen beobachtet [4, 8, 10]. Ausgenommen hiervon sind Altersgruppen zwischen 35 und 45 Jahren und der über 85-Jährigen. Für die zuerst genannte Ausnahme tragen orale Kontrazeption und Schwangerschaft bei, für die letztere der frühere Tod der Männer [10].

Auch die **ethnische Herkunft** stellt einen wichtigen Faktor dar. So sind Inzidenzraten sämtlicher Subtypen in schwarzen, lateinamerikanischen und asiatischen Populationen höher als in den weißen Bevölkerungen [8,10].

Metaanalysen von Kohortenstudien zeigen, dass eine **positive Familienanamnese** das Schlaganfallrisiko um ca. 30 % erhöht (odds ratio (OR)= 1,3; 95% CI 1,2-1,5, P<0,0001). Viele kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie) und erworbene Erkrankungen (Moyamoyakrankheit, Fibromuskuläre Dysplasie, Arterielle Dissektionen) bzw. Faktoren (Lupusantikoagulans, Antikardiolipin) haben neben einer Umwelt- und Verhaltenskomponente auch genetische Ursachen. Außerdem ist eine große Anzahl erblicher Erkrankungen bekannt, die von Geburt an zu Schlaganfällen prädisponieren. Hierzu gehören seltene Erkrankungen (CADASIL, Marfan Syndrom, Neurofibromatose, Fabry-Krankheit, Hyperhomozysteinämie, Sichelzellanämie), primäre Koagulopathien (Protein C- und Protein S- Mangel, APC-Resistenz, AT-III- Mangel) und andere Gerinnungsstörungen [10]. Mit Ausnahme der Sichelzellanämie ist für diese genetischen Erkrankungen keine Behandlung bekannt, die das Schlaganfallrisiko der Patienten signifikant reduziert.

1.4.2 Modifizierbare Risikofaktoren

Die **arterielle Hypertonie** ist der wichtigste und auch der am besten zu beeinflussende Risikofaktor für den Schlaganfall. Dies gilt sowohl für ischämische Infarkte als auch für Intrazerebral- und Subarachnoidalblutung [10]. Sie ist ein unabhängiger und prädiktiver Risikofaktor, wobei die Assoziation stark und kontinuierlich ist [11, 12]. Ein Anstieg des Blutdrucks um 10 mmHg über einen Zeitraum von 10 Jahren erhöht das Schlaganfallrisiko um 10% [13]. Eine Metaanalyse von 23 randomisierten Studien zeigte, dass durch eine antihypertensive Medikation die Häufigkeit der Schlaganfälle eindrucksvoll um insgesamt 32% gesenkt werden kann [14]. Eine Empfehlung einer Substanz speziell für Prävention des Schlaganfalls gibt es nicht. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung scheint wichtiger zu sein als substanzspezifische Wirkungen. Bei allen Patienten soll der Blutdruck mindestens auf Werte

unter 140/90 mmHg gesenkt werden. Sind Diabetes oder renale Erkrankungen bekannt, sollen die Werte unter 130/80 mmHg liegen [10, 15].

Diabetiker sind in höherem Maße zu Atherosklerose und auch zu weiteren Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie prädisponiert. Bei diesen Patienten ist das Schlaganfallrisiko um den Faktor 1,8 bis 6 erhöht [10]. Aber auch unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren und Ausschluss von Patienten mit koronarer Herzerkrankung bzw. Herzinsuffizienz, weisen Diabetiker gegenüber Gesunden ein doppelt so hohes Risiko auf [16]. Aktuelle Leitlinien zur Prävention des Schlaganfalls befürworten bei Diabetikern einen multifaktoriellen Ansatz, indem alle Risikofaktoren optimiert werden. Dies beinhaltet eine konsequente antihypertensive Therapie, wobei Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems (ACE-Hemmer und Angiotensin II-Rezeptorblocker) vor allem in Kombination mit Kalziumantagonisten präferiert werden sollen [17]. Außerdem führt eine Senkung des LDL mittels Statinen zur Reduktion des Schlaganfallrisikos bei Diabetikern [18]. Die Bedeutung dieser multimodalen Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren wird dadurch unterstrichen, dass in Studien durch eine intensive Blutzuckerkontrolle mit HbA_{1c}-Spiegeln kein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Schlaganfalls oder auch anderer makroangiopathischer Komplikationen zu beobachten war [19, 20, 21].

Die meisten epidemiologischen Studien [22, 23, 24] beweisen einen Zusammenhang von **Dyslipidämie** und Schlaganfall. Erhöhte Gesamt- und LDL- Cholesterinwerte gehen mit einem gesteigerten Risiko ischämischer Infarkte einher. Zielwerte variieren je nach Risikoprofil der Patienten. Hochrisikopatienten profitieren von einer aggressiven Therapie und einem Ziel-LDL-Cholesterin kleiner 70mg/dl. In einer Metaanalyse von 26 Studien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Statinen die Häufigkeit der Schlaganfälle um ca. 21% (95 % CI 15-27%) reduziert [25].

Häufigste Ursache einer **kardialen Embolie** ist das Vorhofflimmern (VHF). Das Risiko für einen Schlaganfall durch VHF ist um den Faktor 4 bis 5 erhöht [26]. Paroxysmales VHF und chronisches VHF sind in dieser Hinsicht mit einem vergleichbaren Risiko verbunden [27]. Insgesamt ist das Insultrisiko vom Patientenprofil abhängig. Folgende prognostische Scores haben Einzug in den klinischen Alltag gehalten, die eine Risikoabschätzung für einen Schlaganfall erlauben und bei der differenzierten Therapieentscheidung nützlich sind: Bei der Evaluation der Indikation für Antikoagulation werden CHADS₂- und CHA₂DS₂-VASc-Score eingesetzt [28-32]. Eine orale Antikoagulation wird bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 1 empfohlen, ausgenommen wenn nur das weibliche Geschlecht als einziger Risikofaktor besteht [33,34]. Zur Abschätzung des Blutungsrisikos wird von European Society of Cardiology [35] und Canadian Cardiovascular Society [36,37] der HAS-BLED-Score [38] empfohlen, wobei ein Score von drei oder mehr Punkten für ein hohes Blutungsrisiko spricht.

Der Einsatz von CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score zur klinischen Entscheidungshilfe wurde überprüft [39].

Neben VHF und anderen Arrhythmieformen können weitere kardiale Erkrankungen einen embolischen Infarkt auslösen. Mitralklappenstenose, mechanische sowie biologische Ersatzklappen, Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, Endokarditiden, Vorhof- und Ventrikeltromben, Vorhofmyxom und persistierendes Foramen Ovale (PFO) in Kombination mit einer tiefen Beinvenenthrombose oder peripheren Embolien sind mit einem relativ hohen Schlaganfallrisiko assoziiert.

Die Präsenz **atherosklerotischer Stenosen** in der Arteria carotis interna bzw. im Karotisbulbus ist ebenfalls ein Risikofaktor für Schlaganfall. Diese Infarkte können hämodynamisch, viel häufiger aber durch arterio-arterielle Embolien ausgelöst werden. Je nach Stenosegrad, individuellen Risikofaktoren und Präferenzen kann als Therapie operative Karotisendarterektomie, stentgestützte Angioplastie oder eine konservative medikamentöse Behandlung gewählt werden [10].

Der Zusammenhang zwischen **Nikotinkonsum** und vaskulärer Erkrankungen wie auch Schlaganfall ist in zahlreichen Studien und Metaanalysen bewiesen worden. Das Rauchen verdoppelt annähernd das Risiko für einen ischämischen Infarkt (OR 1,9; 95% CI, 1,7-2,2) [40,41] und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Subarachnoidalblutung um das 2 bis 4 fache [42-45]. Die Wirkungen anderer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie [46] und Einnahme von oralen Kontrazeptiva [47,48] wird durch Rauchen potenziert [49,50]. Beachtenswert ist, dass einige Studien bei Passivrauchern eine Risikoverdopplung für einen Schlaganfall wie bei Aktivrauchern festgestellt haben [51-53]. Eine dauerhafte Abstinenz führt zwar zu einer schnellen Risikoreduktion, jedoch wird das Risikoniveau eines Nichtraucher nicht erreicht [54-57].

Die Assoziation von **Lebensstilfaktoren** und Schlaganfall ist in zahlreichen Studien belegt worden. Eine kochsalzarme (<2,3 g/d), kaliumreiche (>4,7g/d) Ernährung mit viel Gemüse und Obst sowie Reduktion von fetthaltigen Produkten ist befürwortet [58].

Übergewicht (BMI 25-29,9 kg/m²), **Adipositas** (BMI >30 kg/m²) und besonders die ungünstigere abdominelle Verteilung des Fettgewebes, die klinisch durch Messung des Taillenumfangs (bei Männern >102 cm, bei Frauen >88cm) definiert wird, sind mit einer Erhöhung der Schlaganfallhäufigkeit assoziiert. In dem BMI-Bereich von 25-50 kg/m² nimmt das Risiko der Schlaganfallmortalität durch je Erhöhung um 5 kg/m² um 40% zu [59]. Des Weiteren gelten Bewegungsmangel und sitzender Lebensstil ebenfalls als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen inklusive Schlaganfall. Leichte körperliche Aktivität von 150

Minuten oder starke körperliche Betätigung von 75 Minuten wird nach den aktuellen Leitlinien [60] empfohlen.

1.5 Folgen

Die meisten Überlebenden eines Schlaganfalles müssen (allerdings) auch nach der Rehabilitation mit einer **Behinderung** weiterleben. Die Behinderungsraten sind unterschiedlich je nach Zeitpunkt der Untersuchung bzw. Schweregrad und Art des Insultes.

Die **häufigsten Defizite** sind Extremitäten- und Fazialisparese, Sensibilitätsstörungen, Dysarthrie, Aphasie und Vigilanzminderungen. Darüber hinaus können Visusverlust, Okulomotorikstörung und somit Doppelbilder, Nystagmus, Dysphagie, Neglekt, Ataxie, Schwindel, räumliche Orientierungsstörung und Apraxie (u.a.) auftreten. Neben der Funktionsfähigkeit im Alltagsleben spielt auch die subjektive Bewältigung der **Postinsultkrise** eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der **Lebensqualität** nach einem Schlaganfall. Eine prospektive Studie ergab eine Prävalenz für eine nach DSM-IV-Kriterien klassifizierte depressive Episode von 11% zum Zeitpunkt 3 Monate nach dem Schlaganfall [61]. Die **Depression** ist somit nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor [62], sondern auch Folge eines Schlaganfalls. Es liegt eine gute Evidenz dafür vor, dass eine „poststroke depression“ mit einer gesteigerten Mortalität einhergeht [63,64].

Epilepsien nach Schlaganfällen repräsentieren ca. **20% aller Epilepsien** im Erwachsenenalter [65]. Schlaganfälle stellen die häufigste Ätiologie eines Status epilepticus bei über 60-Jährigen dar und gehen mit einer hohen Letalität einher [66]. Das Epilepsierisiko nach intrazerebralen Blutungen oder Subarachnoidalblutungen ist im Vergleich zu ischämischen Infarkten doppelt so groß [67].

Mehr als 30% der Schlaganfälle ereignen sich nach vorausgegangenen TIAs oder Schlaganfällen. Rezidivierende Schlaganfälle verlaufen schlimmer und verursachen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine **Demenz** [3].

Je nach Definition variiert die **Rezidivrate** (Anzahl der erneuten Schlaganfälle innerhalb eines bestimmten Zeitraumes, bezogen auf die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten nach erstmaligem Schlaganfall) innerhalb der ersten 90 Tage zwischen ca. 5 % (Definition nach Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease study) und 18% (bei Einschluss der Schlaganfälle innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Initialereignis) [68]. Das Risiko für einen Schlaganfall innerhalb der nächsten drei Monate nach einer TIA ist 10% [69].

Hinsichtlich der **1-Jahresletalität** weisen Patienten mit einem kardioembolisch bedingten Hirninfarkt höchste Häufigkeitsrate auf, gefolgt von der Gruppe der atherosklerotisch bedingten Schlaganfälle [9].

1.6 Prognostische Faktoren

Die Prognose des Verlaufs in der frühen Phase der Erkrankung kann die termingerechte Sicherstellung von einem Platz in den Rehabilitationskliniken, die Reduzierung eines unnötig langen Aufenthaltes auf der Intensivstation und somit der überflüssigen Kosten und eine individuelle Sekundärprävention der Patienten aufgrund der verschiedenen Risikoprofile ermöglichen. Die enorme soziale Belastung betont die Bedeutung der **Identifizierung von prognostischen** Faktoren in der Frühphase des Schlaganfalls. Inzwischen sind multiple klinische Faktoren und Patientencharakteristika beschrieben, die das Outcome nach Schlaganfall beeinflussen.

In einer prospektiven Studie wurden Infarktvolume, Lokalisation in der vorderen Strombahn, Alter, Diabetes mellitus, Intima-Media-Dicke (IMT) und Entzündungswerte wie Plasma-Interleukin-1 β -Spiegel evaluiert mit Hilfe des Barthel-Indexes (BI) als signifikante Determinanten für ungünstiges funktionelles Outcome identifiziert. Metabolisches Syndrom (Kompositum von mehreren klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren), erhöhte Harnsäurespiegel und Blutdruckwerte waren nach dieser Studie mit dem funktionellen Status nach dem Schlaganfall nicht assoziiert [70].

Patienten, die sich vor dem Initialereignis mittelmäßig (1-3 malige starke Aktivität pro Woche, die zum Schwitzen oder zur spürbaren Erhöhung der Herzfrequenz führt) oder sogar öfter (≥ 4 malige **körperliche Aktivität** pro Woche) körperlich betätigt hatten, wiesen sowohl in der Ersterhebung als auch bei Evaluierung nach 3 Monaten signifikant höhere BI-Werte auf als die Vergleichsgruppe mit deutlich weniger Tätigkeit [71].

Weiterhin wurden in neueren Studien günstige Auswirkungen eines subklinischen Hypothyreoidismus konstatiert. Patienten mit erhöhten TSH-Werten waren von mildereren Schlaganfällen betroffen und zeigten im weiteren Verlauf sowohl geringere Mortalitätsraten (3-Monats-Mortalität 4,1% vs 26,7 %, $p=0,008$) als auch einen besseren funktionellen Ausgang (BI nach 3 Monaten 85 vs 56, $p=0,010$). Selbst nach Berücksichtigung möglicher Confounder (Alter, Geschlecht, Schweregrad des Schlaganfalls bei Vorstellung, Zigarettenkonsum, koronare Herzerkrankung, Hyperlipidämie, Antikoagulation, T3, T4, Leukozytenzahl und Serum-CRP) durch multiple lineare Regressionsmodelle stellte sich nach wie vor ein positiver Effekt erhöhter TSH-Spiegel auf das funktionelle Outcome heraus [72].

Eine intrazerebrale Blutung ist in 10-15% der Fälle die Ursache eines Schlaganfalls, und sie ist im Vergleich zu ischämischen Schlaganfällen mit einer beträchtlich höheren Letalität und größeren Behinderung assoziiert. Bei diesen Patienten prognostizierten Alter und NIHSS-Wert eine funktionelle Genesung ($BI \geq 95$) nach 3 Monaten mit einer adäquaten Genauigkeit [73].

1.6.1 Die Rolle des ABI als prognostischer Faktor

Ein niedriger Ankle -Brachial Index (ABI) gilt schon seit längerer Zeit als ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung [74]. Seine prognostische Aussagekraft nach einem Schlaganfall bzw. TIA wurde erst vor kurzem ebenfalls gezeigt [75].

Stenosen der Beinarterien weisen oftmals auf eine generalisierte Atherosklerose hin. Diese können durch eine dopplersonographische Blutdruckbestimmung und Berechnung des ABI unaufwendig und verlässlich diagnostiziert werden. Dieses Konzept beruht auf einer einfachen Überlegung: Unter physiologischen Bedingungen ist beim gesunden Probanden im Liegen der arterielle Druck in den Beinarterien ca. 10% höher als in den Arterien. Ein Quotient aus dem systolischen Blutdruck der Knöchelarterie (Zähler) und der Armarterie sollte einen Wert >1 liefern. Bei Vorliegen atheromatöser Plaques oder Strömungshindernisse fällt der Druck in den distalen Abschnitten ab und somit ergibt sich ein niedrigerer ABI.

In einer Metaanalyse von elf großen Studien mit über 44 000 Teilnehmern vermitteln die Ergebnisse der Studien mit einer großen Übereinstimmung, dass ein niedriger ABI hochsignifikant mit verschiedenen etablierten Endpunkten wie Mortalität, zerebro- und kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität einhergeht [74]. Es ist zu betonen, dass diese Risikoerhöhung nach Adjustierung konventioneller Risikofaktoren berechnet wurde. Dies bedeutet, dass ABI eine zusätzliche prognostische Information ist und unser Wissen über den Patienten erweitert.

Die Prävalenz eines niedrigen ABI ist unter Schlaganfall- und TIA-Patienten im Bereich von 34-51% relativ hoch. Bei diesen Patienten wird auch öfter eine Stenose $\geq 50\%$ der hirnersorgenden Gefäße, Bluthochdruck und aktueller Zigarettenkonsum festgestellt. Hinsichtlich des zusammengesetzten Outcomes Myokardinfarkt, erneuter Schlaganfall und Tod weisen Schlaganfallpatienten mit einem niedrigen ABI erhöhte Ausgangsraten im Vergleich zu jenen mit einem normalen ABI auf (12,8% vs 6,3 %; RR 2,0; CI 1,1-3,9; $P=0,03$). Auch nach Adjustierung von Alter, Geschlecht, Schlaganfallätiologie, und anderer Risikofaktoren oder Komorbiditäten wie pAVK blieb der oben demonstrierte Effekt des ABI unverändert [75]. Dieses Resultat legt nahe, den ABI als einen zusätzlichen unabhängigen

Prognosefaktor neben üblichen etablierten Markern für die Identifizierung von Schlaganfall- und TIA-Patienten mit einem erhöhten Risiko anzusehen, um eine gezielte und intensivste Sekundärprävention zu konzipieren.

Ferner wurde gezeigt, dass ein erniedrigter ABI-Wert **als unabhängiger Prädiktor** für nahezu sechsfach erhöhtes Schlaganfall-Rezidiv innerhalb der ersten 30 Tage ist [76].

1.6.2. Fragestellung

Bisher sind nur wenige Arbeiten vorhanden, die die Relevanz von ABI als prognostischen Faktor bei Schlaganfallpatienten untersucht haben. Insbesondere liegt keine Arbeit vor, die ABI in Bezug auf funktionelles Outcomes (mRS und BI) untersucht hat.

Der **primäre Endpunkt** unserer Studie ist den Effekt von ABI auf das **funktionelle sowie kognitive Outcome (mittels TICS) nach 3 Monaten bei Patienten mit Schlaganfall** zu untersuchen. Durch stratifizierte Analysen wird zudem untersucht, ob sich die Vorhersagekraft in Abhängigkeit vom Schlaganfallsubtyp unterscheidet.

Als **sekundäre Endpunkte** wurde **ABI** als Prognosefaktor in Bezug auf **Klassifizierungssysteme wie TOAST und A-S-C-O sowie auf erneuten Schlaganfall, Lebensqualität, stationäre Aufenthalte aufgrund einer anderen Erkrankung als ein erneuter Schlaganfall untersucht.**

In der aktuellen Literatur finden sich nur wenige Studien, die die Voraussagekraft dieser Parameter hinsichtlich des funktionellen Outcomes nach einem Schlaganfall evaluiert haben.

Diese Arbeit soll dem Arzt bei Identifizierung von Hochrisikopatienten und bei Planung für deren optimale Therapie bzw. Präventionsmaßnahmen helfen.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive epidemiologische Beobachtungsstudie. Die Erhebungen fanden im Zeitraum von 01. Februar 2011 bis 29. Februar 2012 statt.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit der Diagnose Schlaganfall, wiederholter Schlaganfall und TIA
- Vollendung des 18. Lebensjahres
- weitgehender Ausschluss einer nicht-vaskulären Ursache der Symptomatik bei TIAs („stroke mimic“)
- ausreichende Deutschkenntnisse
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Patienten, deren Symptomatik länger als 7 Tage zurückliegt
- Patienten, die in eine Interventions-/ AMG Studie eingeschlossen wurden
- Spinale Ischämien
- Reine Subduralhämatome (mit oder ohne Trauma)
- Traumatische Blutungen
- Migräneanfälle
- Asymptomatische Stenosen und Dissektionen ohne Ischämien (keine Symptome oder nur lokale Symptome einschließlich Horner Syndrom, Schmerzen etc.)
- Andere neurovaskuläre Erkrankungen
- Schwer aphasische Patienten, die zugleich keine interviewbereiten Angehörigen hatten
- Nicht-Vorliegen einer Einwilligungserklärung / Ablehnung der Studienteilnahme

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Baseline

Die Rekrutierung aller Patienten erfolgte innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der Symptomatik auf der Stroke Unit im Klinikum der Universität München. Die Teilnahme der Patienten erfolgte nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten oder deren Angehörige durch den Studienarzt. Zum Zeitpunkt der statistischen Analyse lagen Daten von insgesamt 207 Patienten vor. Aufbauend auf dem Basismodul der Arbeitsgemeinschaft Deutscher

Schlaganfall, das bei allen auf der Stroke Unit der Neurologischen Klinik behandelten Schlaganfallpatienten erhoben wird, wurden die vaskulären Risikofaktoren, ätiologische Schlaganfallklassifikation nach TOAST und A-S-C-O, Ergebnisse zerebraler (MRT/ CT, Gefäßdiagnostik der hirnversorgenden Gefäße) und kardiovaskulärer Diagnostik (Echokardiogramm, Echokardiographie) und Laborparameter dokumentiert. Für die ätiologische Zuordnung existierte in 96 % (n= 198) der Fälle eine zerebrale Bildgebung, wobei 83% (n= 172) der Patienten sowohl eine MRT als auch eine CT- Untersuchung bekamen.

Außerdem wurden im Rahmen der Ersterhebung in einem persönlichen Gespräch zusätzliche Informationen zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Lebensgewohnheiten bzw. Lebensstil dokumentiert. Diese Daten involvieren Informationen zu persönlichen Daten (Geburtsjahr, Geschlecht), anthropometrische Daten (Größe, Gewicht, Taillen-/Hüftumfang, Blutdruck, Herzfrequenz), sozioökonomischer Status (Schulbildung), Herkunft (Geburtsland, Muttersprache), Therapie bekannter Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern), kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Familienanamnese, Lebenssituation und Lebensstil vor dem Schlaganfall (körperliche Betätigung, Alkohol).

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde durch Montreal Cognitive Assessment (MoCA) protokolliert. Bei zugänglichen und interviewbereiten Angehörigen/Informanten wurde zur Feststellung des prämorbidem kognitiven Status das Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) eingesetzt.

Der funktionelle Status wurde mit Barthel- Index und Modified Rankin Scale erfasst. Anhand des NIHSS wurde der Schweregrad des Schlaganfalls bzw. die Symptomatik des Patienten durch einen Facharzt für Neurologie bestimmt. Außerdem wurden Patienten um Einwilligung zur Bestimmung einiger Blutmarker gebeten.

Als Indikatoren des Gefäßstatus wurden die Intima-Media- Dicke (IMD) und der ABI bestimmt.

2.2.2 Skalen und Scores zur Beschreibung des Outcomes

2.2.2.1 NIHSS - Schweregrad des Schlaganfalls

Die Graduierung des Schweregrades bzw. der klinischen Symptomatik eines Schlaganfalls erfolgt sowohl in den meisten klinischen Studien als auch in täglicher Praxis mit der **National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)** [71, 72, 77]. Anhand von 11 Symptomenbereichen (Bewusstsein, Blickbewegung, Gesichtsfeld, Fazialparese, Motorik der Arme, Motorik der Beine, Extremitätenataxie, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie, Auslöschung und Nichtbeachtung) können 42 Punkte erreicht werden, wobei ein neurologischer

Normalbefund 0 Punkten entspricht. Die NIHSS ist neben Beurteilung des akuten Zustandes auch in den Folgeuntersuchungen anwendbar. Außerdem erlaubt der initiale Wert eine relativ sichere Prognose des funktionellen Status [77, 78].

2.2.2.2 Modified Rankin Scale und Barthel Index - Funktioneller Zustand und Unabhängigkeit

Die **modified Rankin Scale (mRS)** [79] und **Barthel-Index (BI)** [80] sind die am meisten verwendeten Skalen zur Evaluierung der funktionellen Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens und der Unabhängigkeit bzw. Grad der Hilfebedürftigkeit [81, 82, 83]. Sie werden in der Regel durch das Pflegepersonal, Ärzte oder andere Fachkräfte ausgefüllt. Beide Skalen verfügen über eine hohe Validität, Reliabilität und Empfindlichkeit [79-85].

Die **mRS** ist die Modifikation der ursprünglichen Rankin Scale [84] und hat Abstufungen bzw. Punktwerte (von 0 bis 6). Ein Punktwert von 0 bedeutet totale Unabhängigkeit, ein Wert von 5 eine gravierende Beeinträchtigung und Pflegebedürftigkeit. Mit 6 ist der Tod kodiert [85], wobei in der vorliegenden Arbeit Patienten mit letalem Ausgang, also mit mRS = 6 von den Analysen ausgeschlossen wurden. Dazwischen liegen unterschiedliche Behinderungsstufen. Patienten mit einem mRS Wert ≤ 2 sind definitionsgemäß unabhängig [81].

Der **BI** erfasst den Grad der Selbstständigkeit bei Alltagstätigkeiten (Baden, Fortbewegung, Lagewechsel vom Bett zum Stuhl, Essen, Toilettenbenutzung, Körperpflege, Blasenkontrolle, Stuhlkontrolle). Somit erfasst BI primär solche Aktivitätseinschränkungen, die durch motorische Störungen zustandekommen. Kognitive und psychosoziale Aktivitätseinschränkungen werden im BI nicht erfasst. Er wird nicht nur nach neurologischen Erkrankungen, sondern auch nach Verbrennungen, kardialen Störungen, Rheumathoiden Arthritis, Amputationen und bei gebrechlichen Senioren eingesetzt [83]. Der BI beinhaltet 10 Fragen. Je nach Ausprägung und Wichtung der Störung sind drei oder vier Möglichkeiten der Wertigkeit zwischen 0 und 15 Punkten wählbar. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 100 Punkten liegen, wobei ein hoher Wert auf geringe Aktivitätseinschränkungen und eine gute Alltagskompetenz hinweist. In dieser Arbeit wurde verstorbenen Patienten der Wert 0 zugeordnet und von den Analysen ausgeschlossen.

2.2.3 Erhebung des ABI

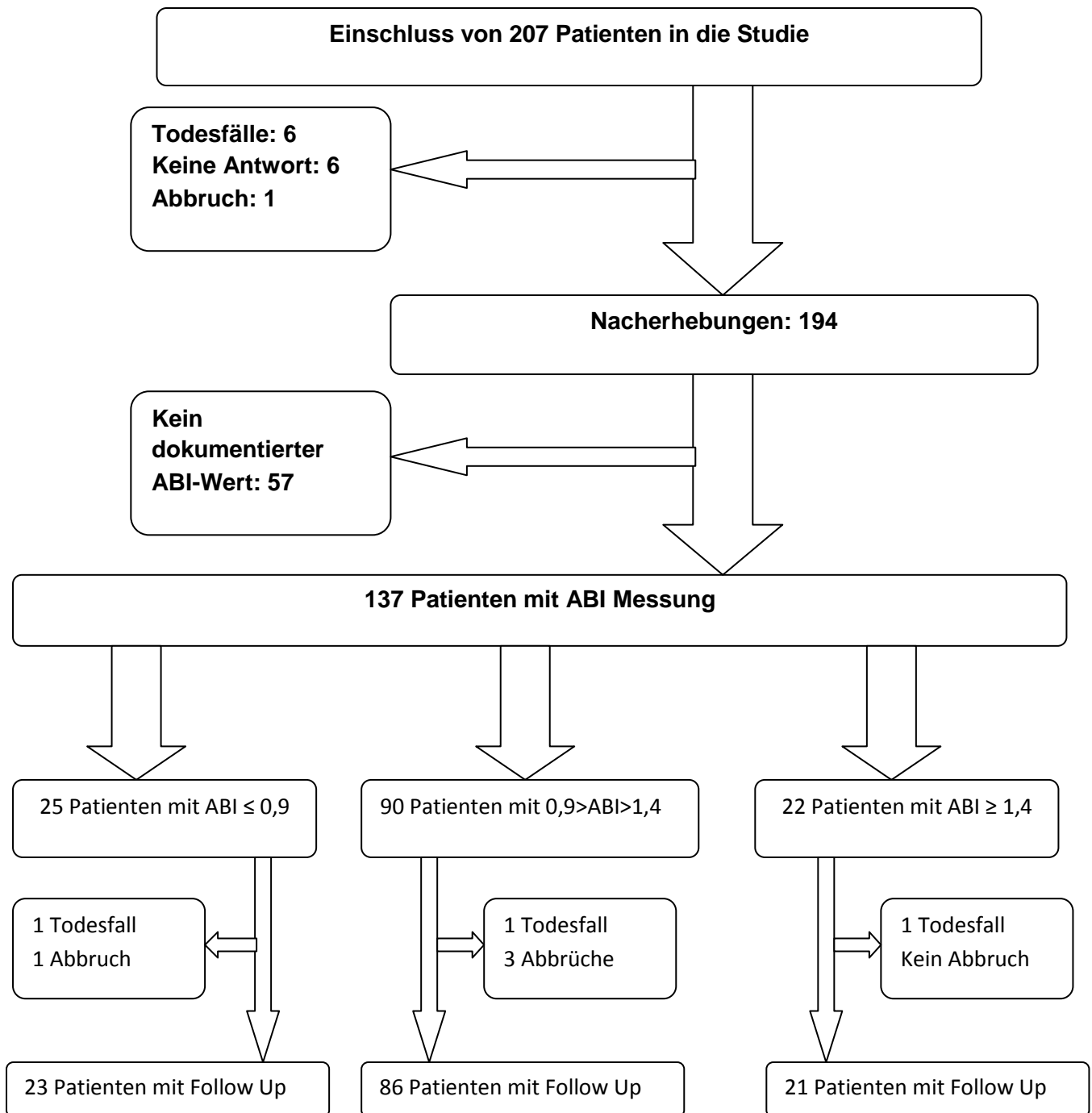
Für die Bestimmung des **ABI** wurden zunächst beim liegenden Patienten, der vor den Untersuchungen etwa 10 Minuten geruht hat, die systolischen Verschlussdrücke an den Aa. brachiales nach Riva-Rocci bestimmt. Mittels eines 8 MHz Dopplergerätes und einer Blutdruckmanschette – weit unten an den Unterschenkeln angelegt - wurden anschließend die Verschlussdrücke jeweils an beiden Aa. tibiales posteriores und Aa. dorsales pedes gemessen. Der ABI wurde für beide Körperseiten separat bestimmt. Für die Analysen wurde

analog zu vorausgegangenen Studien mit Schlaganfall oder TIA der niedrigere Wert verwendet [75]. In Übereinstimmung mit den Richtlinien der Transatlantic Intersociety Consensus for the management of PAD (peripheral arterial disease) wurden ABI-Werte $\leq 0,9$ als niedrig und ABI-Werte $>1,4$ als hoch definiert [86]. Wir konnten bei 137 Patienten den ABI bestimmen. Dabei lagen bei 131 Patienten ABI- Werte beider Körperhälften vor. Nur bei 6 Patienten konnte der ABI- Wert nur auf einer Körperseite exakt bestimmt werden, da aufgrund von Schmerzen der zu hohe systolische Verschlussdruck der anderen Seite nicht genau festgestellt werden konnte. Alle 6 ABI- Werte, die auf diese Weise nur auf einer Seite genau ermittelt werden konnten, lagen über 0,9.

2.2.4 Follow Up nach 3 Monaten

Die Items der Nachbefragung, die nach ca. 3 Monaten erfolgte, zielten durch Evaluation des BI und mRs auf die Funktionsfähigkeit bzw. Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens. Neben den durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen, der aktuellen Medikamenteneinnahme und Wohnsituation wurde auch eruiert, ob und wenn ja wann ein Krankenhausaufenthalt –sei es wegen Schlaganfall sei es wegen einer anderen Erkrankung – erfolgte. Ergaben sich Hinweise auf einen weiteren Schlaganfall, wurden zur Validierung der Patientenangaben und auch zur Erhaltung weiterer Daten zu dem Ereignis behandelnde Kliniken bzw. Ärzte um Übermittlung von Informationen gebeten. Die kognitiven Fähigkeiten des Patienten wurden durch die deutsche Version des „**Modified Telephone Interview for Cognitive Status**“ (TICS-m) erfasst [113-115].

Je nach Wunsch des Patienten wurde die Nachbefragung per Telefoninterview, persönliches Gespräch im Klinikum bzw. zu Hause beim Patienten durch speziell ausgebildete Study Nurse oder mittels Fragebogen vorgenommen. Falls Versuche zur Kontaktierung des Patienten erfolglos blieben, wurden die Patientendaten mit denen des Einwohnermeldeamtes abgeglichen. Somit wurden Sterblichkeitsraten nach Schlaganfall erfasst und die Verhinderung möglicher Verzerrungen in den Analysen, die durch Loss to Follow-up entstehen könnten, angestrebt. Unser Studienkollektiv verminderte sich bei diesen Nacherhebungen um insgesamt 13 Patienten: 6 Patienten sind verstorben. Bei weiteren 6 Patienten konnte kein Follow Up durchgeführt werden, da diese weder telefonisch noch postalisch erreicht werden konnten (5) oder zu vereinbarten Terminen nicht erschienen (1). Es ist aber von diesen Patienten bekannt, dass sie zum Zeitpunkt des 3-Monats-Follow Up noch am Leben waren. 1 Studienteilnehmer brach während des telefonischen Nacherhebungsgesprächs die Teilnahme an der Studie ab.



2.2.5 Erläuterung der eigenen Rekrutierungsleistungen

Im Rahmen dieser Arbeit habe ich 51 Patienten in unsere Schlaganfallstudie eingeschlossen. Drei dieser Patienten wurden im Nachhinein aus der Studie ausgeschlossen, da bei diesen die zuerst vermutete Diagnose später korrigiert wurde und somit aufgrund Ausschlusskriterien exkludiert werden mussten. Nach intensiver Einarbeitung führte ich sowohl die Interviews als auch alle Messungen, inklusive ABI, selbständig durch. Auch die Daten zu bildgebenden Untersuchungen wurden von mir selbständig dokumentiert. Die ätiologische Zuordnung nach TOAST und ASCO erfolgte in Absprache mit dem Studienarzt Dr. Wollenweber.

Auch die Nachbefragung dieser Patienten nach 3 Monaten führte ich persönlich durch. Zu einer Verringerung von Loss to Follow-up Fällen besuchte ich Patienten (n=2) zu Hause oder im Klinikum (n=1), die weder telefonisch noch postalisch erreicht wurden. Dadurch konnte ich erreichen, dass bei allen von mir rekrutierten Patienten eine Nachuntersuchung vorliegt.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (Statistical Product and Service Solutions) Version 20.0 verwendet. Stetige Merkmale (Alter, Blutdruck, Herzfrequenz, Taillen- und Hüftumfang, BMI und Anzahl der Schuljahre) wurden bei symmetrischer Verteilung durch das arithmetische Mittel und Standardabweichung angegeben. Der Vergleich der Lagemaße stetiger Variablen erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurden alle drei unabhängigen Stichproben ($ABI \leq 0,9$; $0,9 < ABI < 1,4$ und $ABI \geq 1,4$) mit der 1-faktoriellen bzw. einfachen Varianzanalyse auf globale Unterschiede überprüft. Wurden bei dieser Analyse Hinweise auf unterschiedliche Verteilung bzw. Mittelwerte erkannt ($p_{VA} < 0,10$), so wurden in einem zweiten Schritt mit dem T-Test 2- Gruppenvergleiche durchgeführt, um genauer zu ermitteln, welche Kohorte sich von der Referenzgruppe unterscheidet. Dabei diente die Gruppe mit „normal“ definierten ABI-Werten zwischen 0,9 und 1,4 als Referenz. Die beiden anderen Subgruppen mit extremeren Werten wurden mit dieser Referenzgruppe verglichen. Diese p-Werte (p_{T1} und p_{T2}) sind ebenso mitangegeben, falls $p_{VA} \leq 0,10$ war.

Klinische Scores und Skalen (MoCA, BI, mRS, NIHSS), die zwar als quantitative Merkmale anzusehen sind, jedoch bei diesen es sich um ordinal skalierte Variablen handelt, wurden aufgrund der nicht vorhandenen Äquidistanz aller Ausprägungen bzw. fehlender feiner Abstufung mit Hilfe des Medians und des Interquartilranges bzw. des 25% und 75 % Quartils beschrieben. Zur Identifizierung einer allgemeinen Disparität zwischen den drei Kohorten

wurde bei diesen ordinal skalierten Merkmalen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Dieser Rangsummentest zeigt allerdings bei signifikantem Ergebnis ($p \leq 0,05$) nur an, dass die Erwartungswerte nicht identisch sind. Wo die Unterschiede liegen ist aus dessen p-Wert nicht ermittelbar. Da außerdem drei Gruppen untereinander verglichen werden, wurde bei einem Hinweis ($p_{kw} \leq 0,10$) auf einen Unterschied zwischen der jeweiligen Randgruppen und Referenzgruppe in einem zweiten Schritt ebenso 2-Gruppenvergleiche durchgeführt. Für den Vergleich der Mediane mit der Referenzgruppe wurde der U-Test von Mann und Whitney (p_{MWU}) eingesetzt, der als Rangsummentest auch für ordinal skalierte Merkmale einsetzbar ist.

Bei qualitativen bzw. kategorialen Variablen wurde neben der relativen Häufigkeit als Prozentwert zusätzlich die absolute Häufigkeit notiert, damit in einigen Fällen nicht eine höhere Genauigkeit als in der Realität verifizierbar vorgegeben wird. Allgemeine Verschiedenheit unter den drei Gruppen wurde dabei mit χ^2 - Test untersucht. Bei einem $p_{\chi^2} \leq 0,10$ wurden anschließend die Gruppen mit jeweils extremen ABI-Werten mit der Referenzgruppe mit Hilfe des Fischers Exakter Test (P_{FT}) verglichen.

3. Ergebnisse

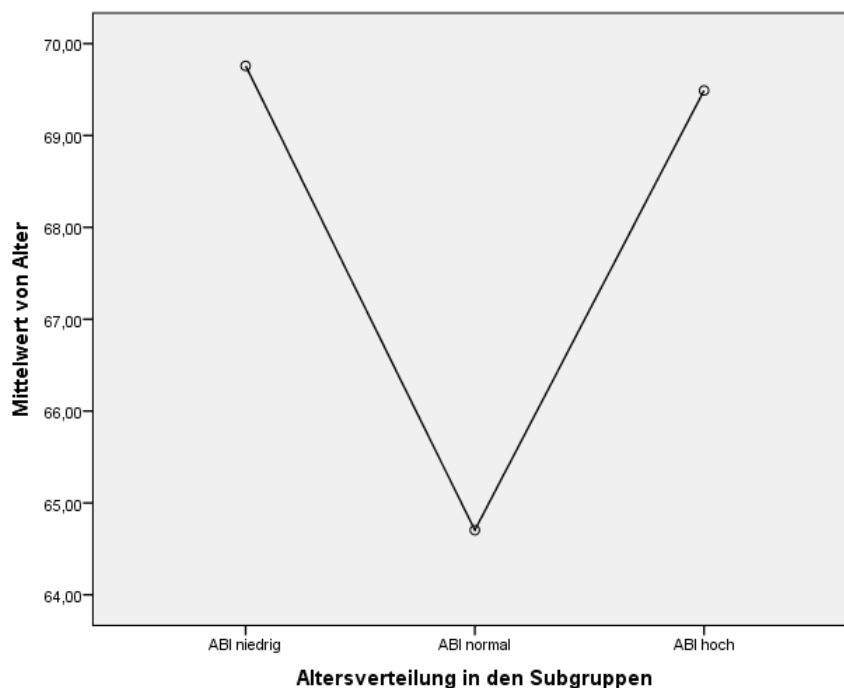
3.1 Deskription der Studienpopulation bei der Ersterhebung

In der Tabelle 1 befinden sich die Baseline-Patienten-Charakteristika sowohl der gesamten Kohorte von 194 Patienten mit kompletten 3-Monats-Follow-Up als auch der Subgruppen mit niedrigem, normalem und hohem ABI.

3.1.1 Demographische Daten

Die Gruppen mit niedrigem und hohem ABI scheinen im Vergleich zu der Referenzgruppe mit normalen ABI-Werten etwas älter zu sein (Abb.1), wobei der Unterschied nicht signifikant ist.

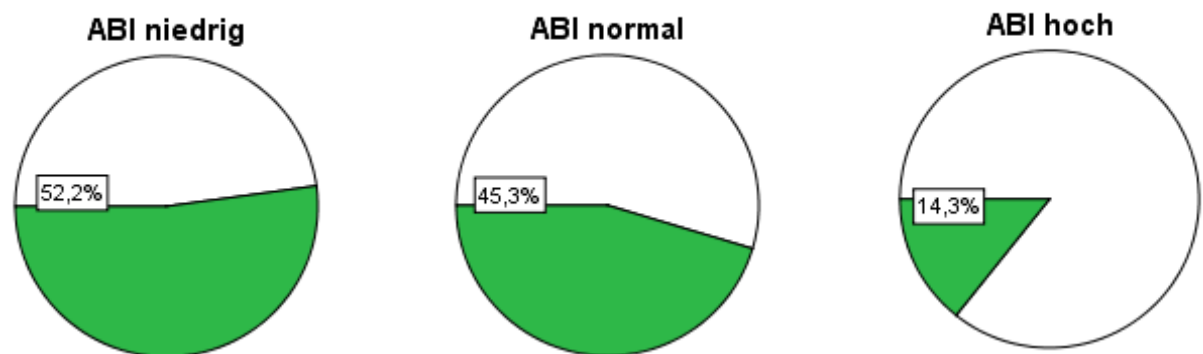
Abb. 1: Altersverteilung stratifiziert nach ABI-Gruppe



Nur 14,3 % (3/21) der Schlaganfallpatienten mit hohem ABI-Wert sind Frauen, während in den anderen beiden Gruppen eine annähernd ausgeglichene Geschlechtsverteilung erkennbar ist (Abb. 2).

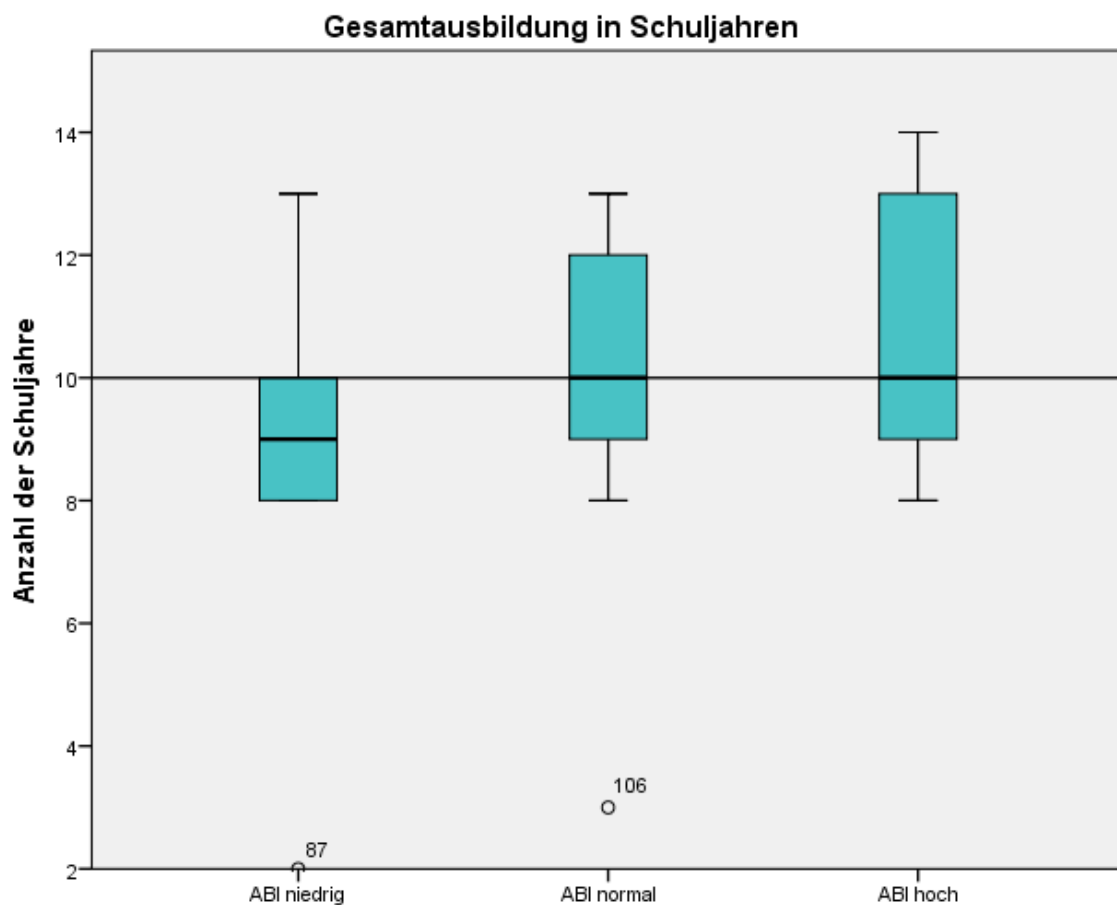
Abb. 2: Geschlechtsverteilung in den Subgruppen (grün: Anteil der Frauen)

$P_{FT2} = 0,012$



Die Kohorte mit niedrigem ABI-Wert wies mit $8,9 \pm 2,0$ Schuljahren eine signifikant kürzere Gesamtausbildung ($p_{T2}=0,004$) als die Referenzgruppe ($10,2 \pm 2,0$). Die Gruppe mit hohem ABI im Mittel mit $10,7 \pm 2,1$ Schuljahren divergiert kaum ($p_{T1}= 0,328$) von der Referenzgruppe (Abb 3).

Abb.3: Anzahl der Schuljahre stratifiziert nach ABI-Gruppe

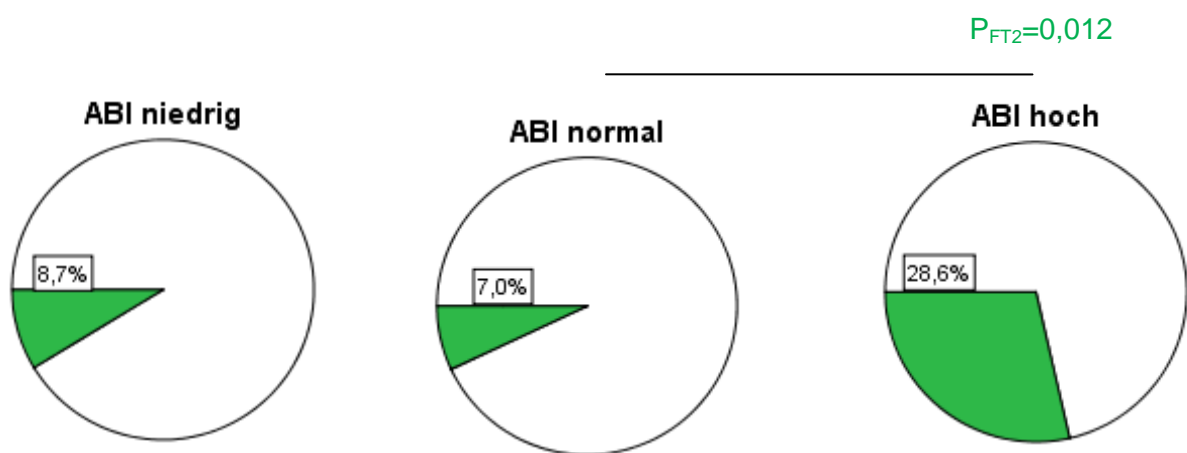


3.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Bei Blutdruck (systolisch und diastolisch), Herzfrequenz, Taillen-und Hüftumfang sowie BMI zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Entsprechende Werte sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

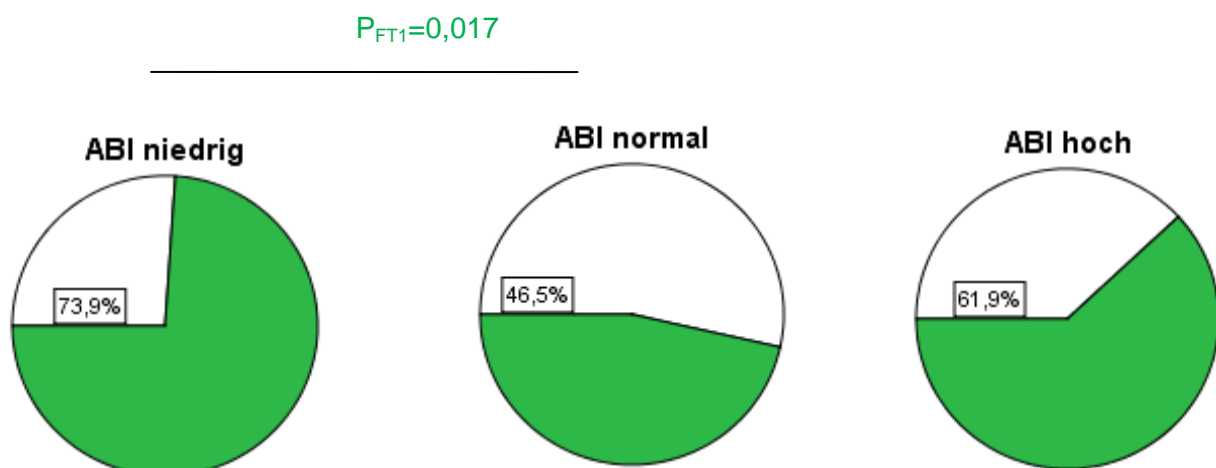
Betrachtet man die kardiovaskulären Risikofaktoren, sind Schlaganfallpatienten mit einem hohen ABI signifikant häufiger an Diabetes mellitus ($P_{FT2}=0,012$) erkrankt als Patienten in der Kontrollgruppe (Abb 4).

Abb. 4 Prävalenz des Diabetes in den Subgruppen (grün: Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus)



Dagegen ist bei Schlaganfallpatienten mit niedrigerem ABI-Wert signifikant häufiger ein Nikotinkonsum über 6 Monaten festzustellen ($P_{FT1}=0,017$). Auch unter den Patienten mit hohem ABI-Wert ist im Vergleich zur Normalgruppe ein deutlich größerer Anteil an Rauchern erkennbar (Abb. 5). Dieser Unterschied ist allerdings bei geringer Power nicht signifikant.

Abb. 5: Nikotinabusus über 6 Monate in den Subgruppen (grün: Anteil der Raucher)

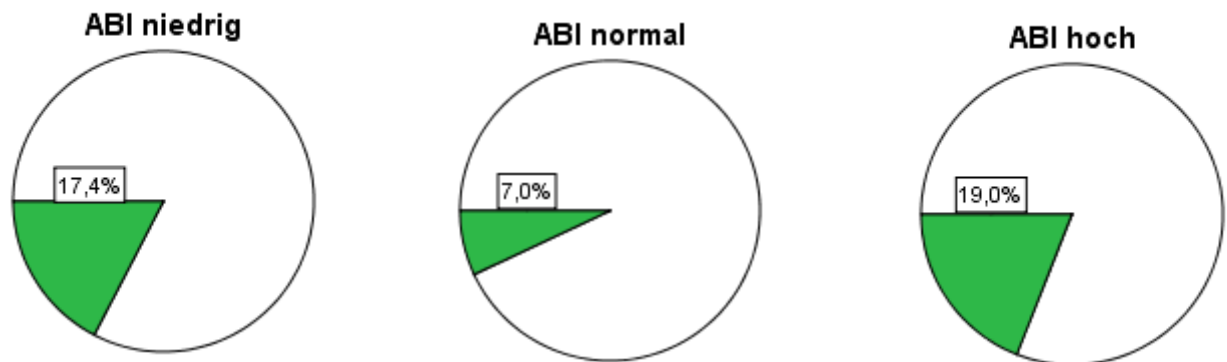


Bei anderen vaskulären Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Alkoholkonsum und geringe körperliche Aktivität sind in unserer Studienpopulation keine Verteilungsunterschiede der drei ABI-Gruppen zu eruieren (Tab. 1).

Das Vorliegen der arteriellen Hypertonie in der Kohorte mit hohem und niedrigem ABI ist tendenziell in Relation zu der Referenzgruppe erhöht (Tab 1.).

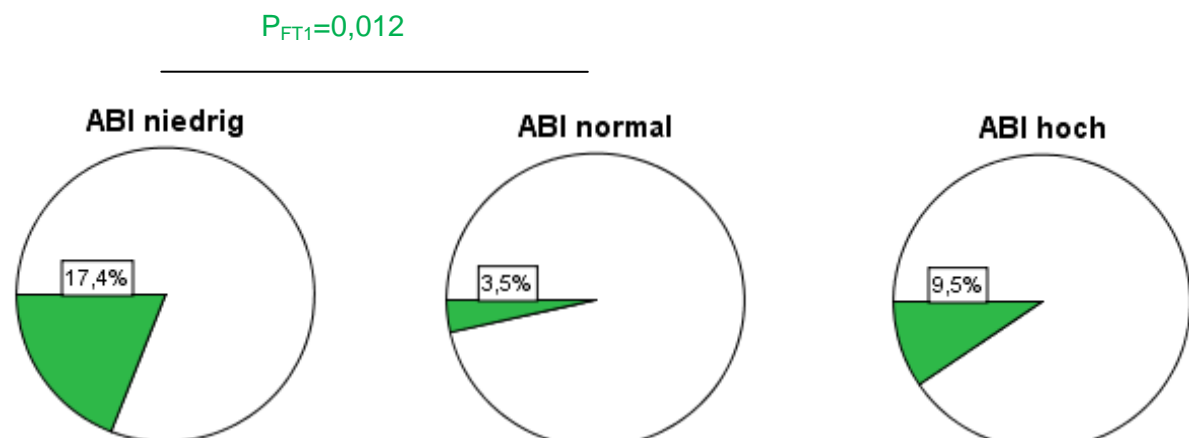
Desgleichen ist die Prävalenz der Depression mit 17,4 % (4/23) in der ABI_{niedrig} –Gruppe und mit 19,0 % (4/21) in der ABI_{hoch} –Gruppe im Unterschied zu ABI_{normal} –Gruppe mit 7,0 % (6/86) deutlich erhöht. Allerdings sind diese Unterschiede nicht statistisch signifikant (Abb. 6).

Abb. 6: Prävalenz der Depression in den Subgruppen (grün: Anteil der Patienten mit Depression)



Bei der Analyse kardio-vaskulärer Vorerkrankungen findet sich entsprechend der Erwartung eine signifikant höhere Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei den Patienten mit niedrigen ABI-Werten ($P_{FT1}=0,012$). Die ebenfalls erhöhte Prävalenz der arteriellen Verschlusskrankheit in der Gruppe mit hohen ABI-Werten ist allerdings überraschend (Abb. 7).

Abb. 7 : Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in den Subgruppen (grün: Anteil der Patienten mit paVK)



Patienten mit hohem und niedrigem ABI weisen relativ häufiger koronare Herzerkrankung und Herzinfarkt als Vorerkrankung auf (Tab. 1).

Im Gegensatz dazu sind erstaunlicherweise Patienten mit hohem ABI-Wert signifikant häufiger von einer TIA betroffen ($P_{FT2}=0,013$) als die beiden anderen Subgruppen. Dies ist nicht nur für deren Anamnese zutreffend (Abb. 8), sondern gilt auch für Diagnose bei aktuellem Aufnahmegrund ($P_{FT2}=0,056$) (Abb. 9).

Abb. 8: Prävalenz von TIA (als Anamnese) in den Subgruppen (grün: Anteil der Patienten mit TIA in der Anamnese)

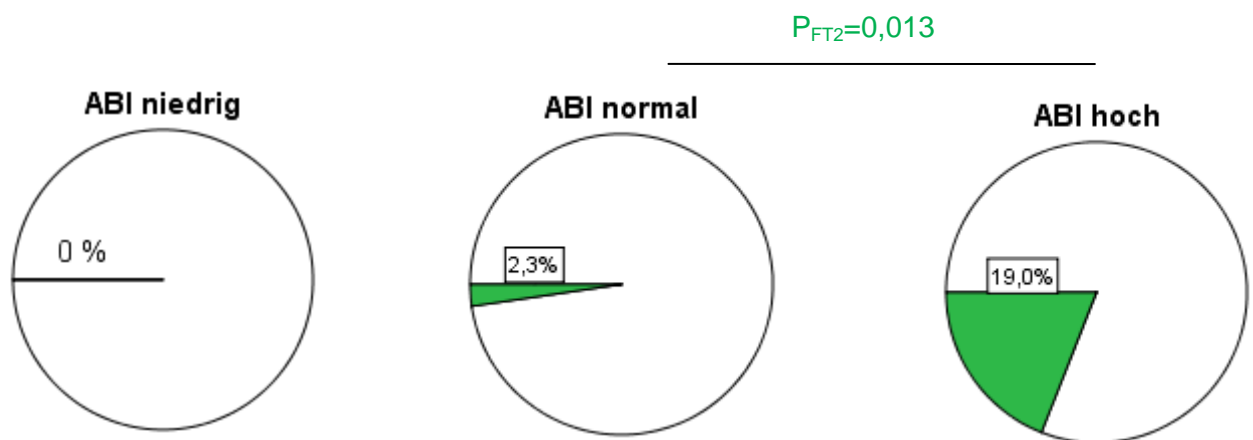
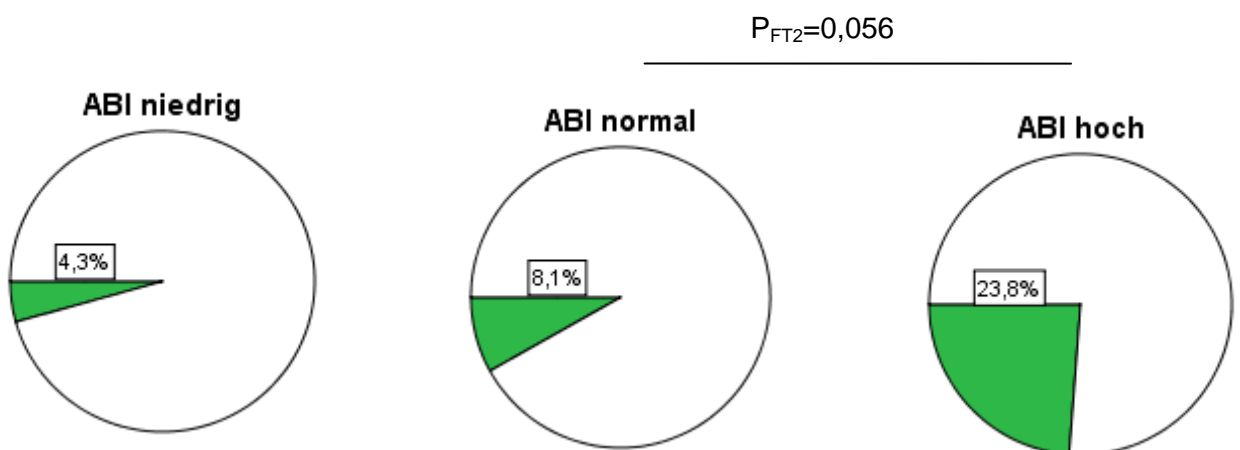


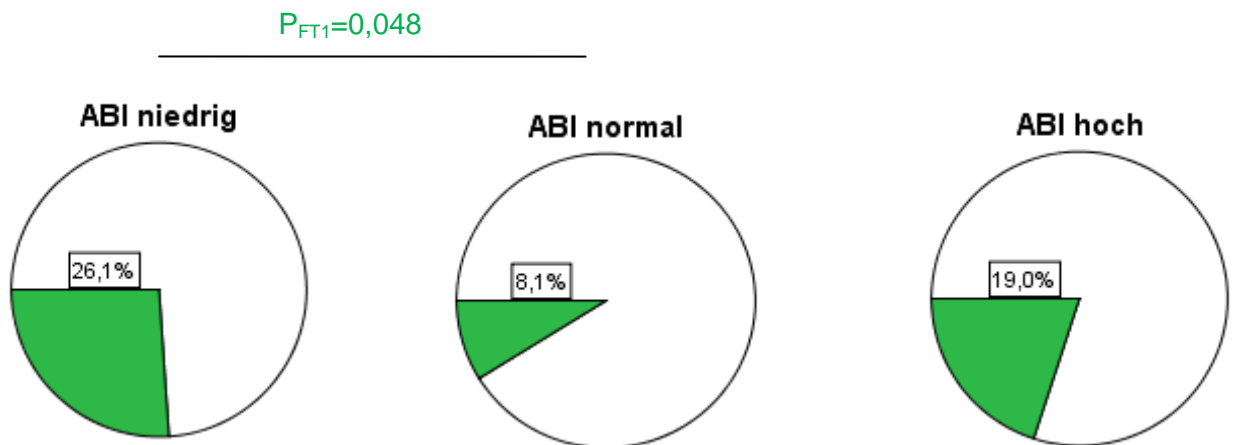
Abb. 9: Grün: Anteil der Patienten mit TIA



3.1.3 Merkmale der Bildgebung:

Patienten mit einem niedrigen ABI weisen signifikant häufiger eine zerebrale Atrophie als Schlaganfallpatienten mit normalem ABI auf (Abb. 10).

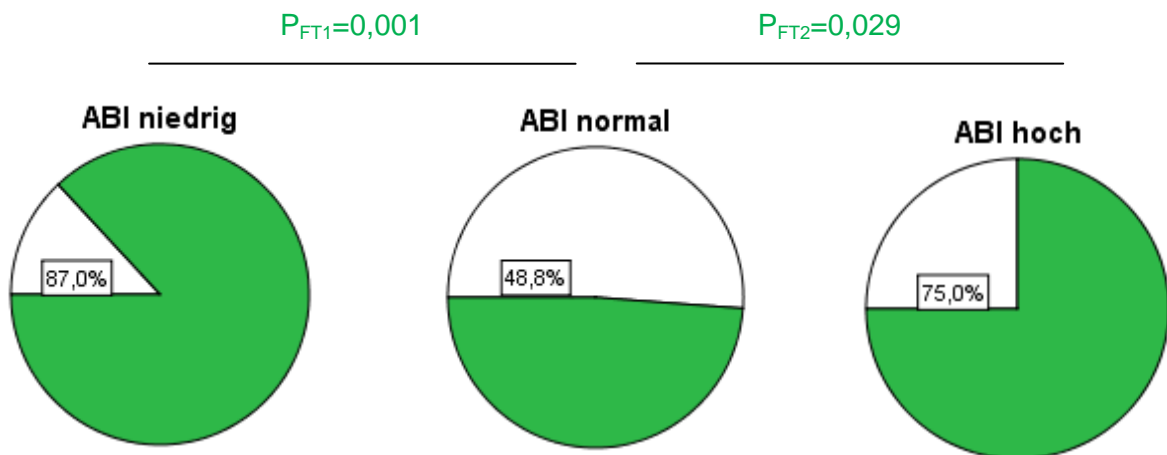
Abb. 10: Patienten mit zerebraler Atrophie (grün) in den Subgruppen



Beim MoCA-Test haben Patienten mit niedrigem ABI-Wert im Durchschnitt eine signifikant geringere Gesamtpunktzahl erreicht als diejenigen mit normalem ABI-Wert (siehe auch 3.2.).

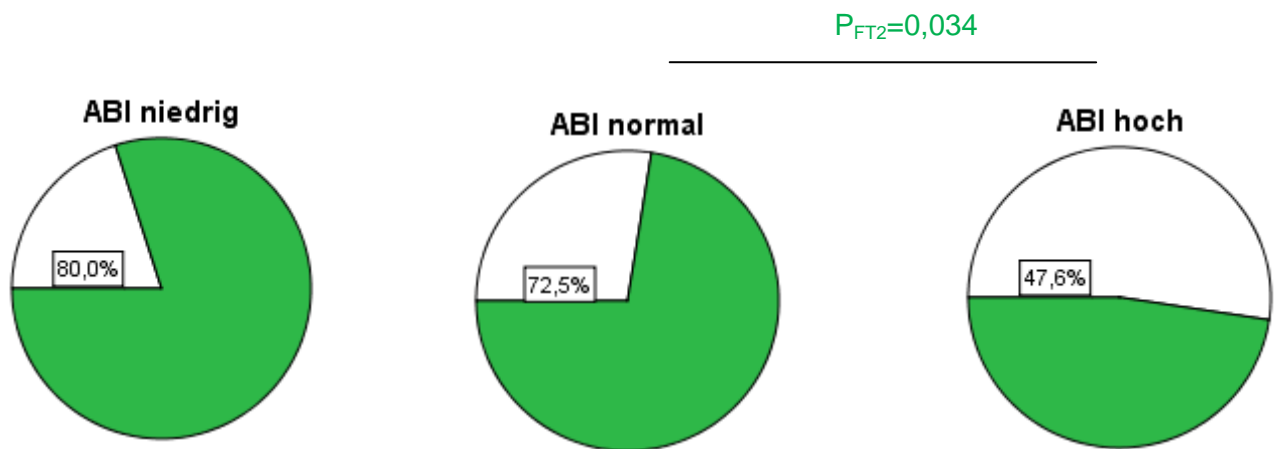
Leukoaraiose ist bei beiden Randgruppen in Relation zu der Referenzgruppe mit normalen ABI-Werten signifikant häufiger detektierbar ($P_{FT1}=0,001$, $P_{FT2}=0,029$) (Abb. 11).

Abb. 11: Anteil der Patienten (grün) mit Leukoaraiose



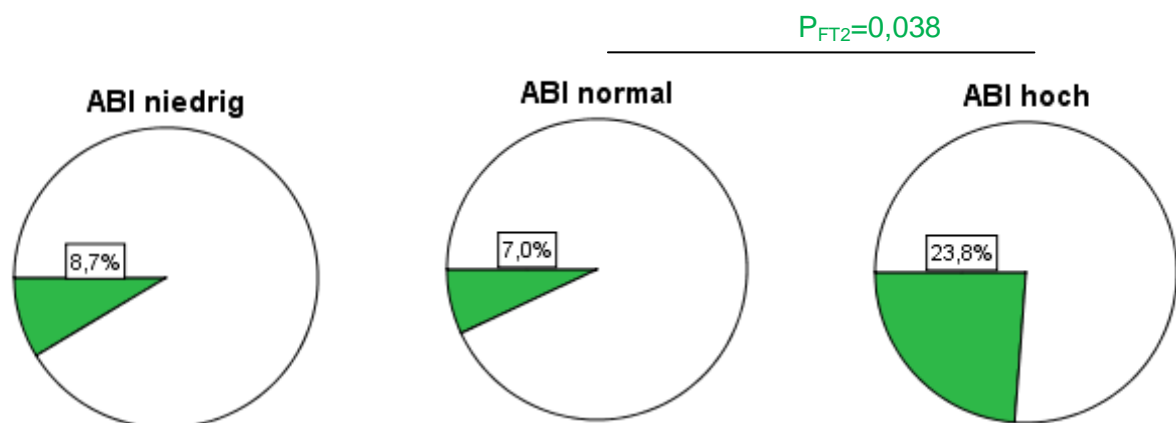
In Hinsicht auf die Lokalisation der Läsionen zeigen die vorliegenden Daten bis auf folgenden Unterschied keine besonderen Auffälligkeiten: Subkortikale Läsionen sind bei Patienten mit hohem ABI-Wert signifikant weniger ($P_{FT2}=0,034$) registriert als die beiden anderen Gruppen (Abb. 12).

Abb. 12: Anteil der Patienten (grün) mit subkortikaler Beteiligung bei ischämischen Infarkt



Bei der Analyse der Läsionen bezüglich ihrer Größe wurde beim Patientenkollektiv mit hohem ABI-Wert im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant häufiger ($P_{FT2}=0,0389$) mehrere Läsionen kleiner als 15 mm diagnostiziert (Abb. 13).

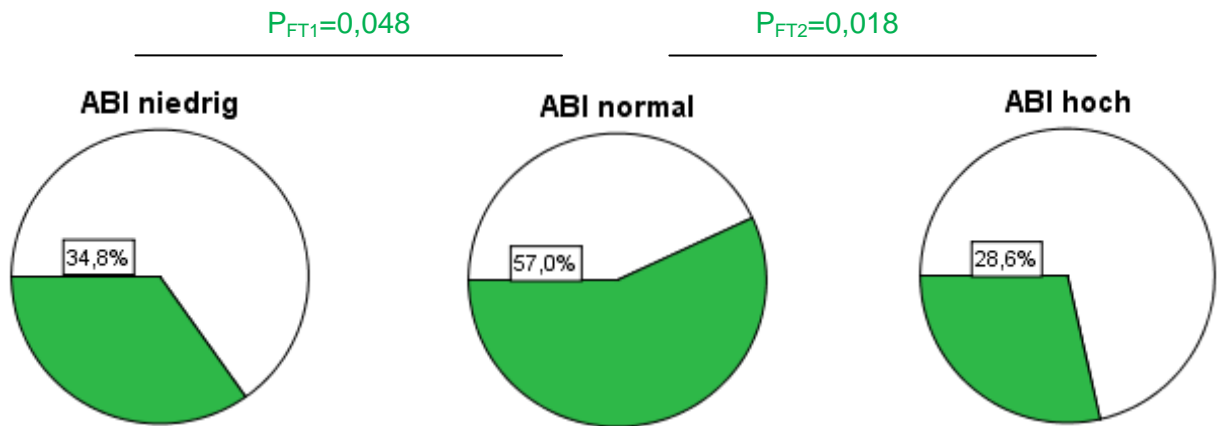
Abb. 13: Anteil der Patienten (grün) mit mehreren Läsionen, größte Läsion ≤ 15 mm



Untersucht man Läsionen größer 15 mm – sei es einzeln auftretend oder sei es zusammen mit anderen Läsionen - so sind die statistischen Ergebnisse wie folgt: Größere Läsionen als 15 mm sind bei Schlaganfallpatienten mit einem normalen ABI-Wert signifikant häufiger zu

registrieren als solche mit einem pathologisch niedrigen oder höheren ABI-Werten ($P_{FT1}=0,048$, $P_{FT2}=0,018$) (Abb. 14).

Abb. 14: Anteil der Patienten (grün) mit mindestens einer Läsion > 15 mm



3.1.4 Ergebnisse der ätiologischen Kategorisierung nach TOAST und A-S-C-O

Unsere Studienpopulation zeigt in der Gesamtheit und in den Subgruppen eine ähnliche Aufteilung wie sie in der Literatur nach den TOAST-Kriterien vorzufinden ist (siehe Einleitung und Tabelle 1).

Abb. 15: Ätiologische Kategorisierung nach TOAST bei der Gruppe mit niedrigem ABI

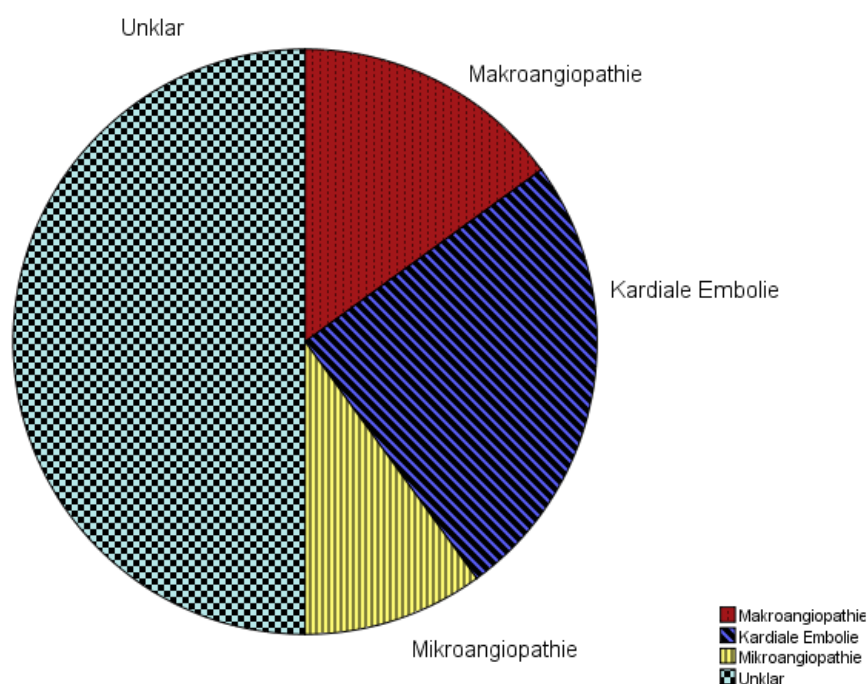


Abb. 16: Ätiologische Kategorisierung nach TOAST bei der Gruppe mit normalem ABI

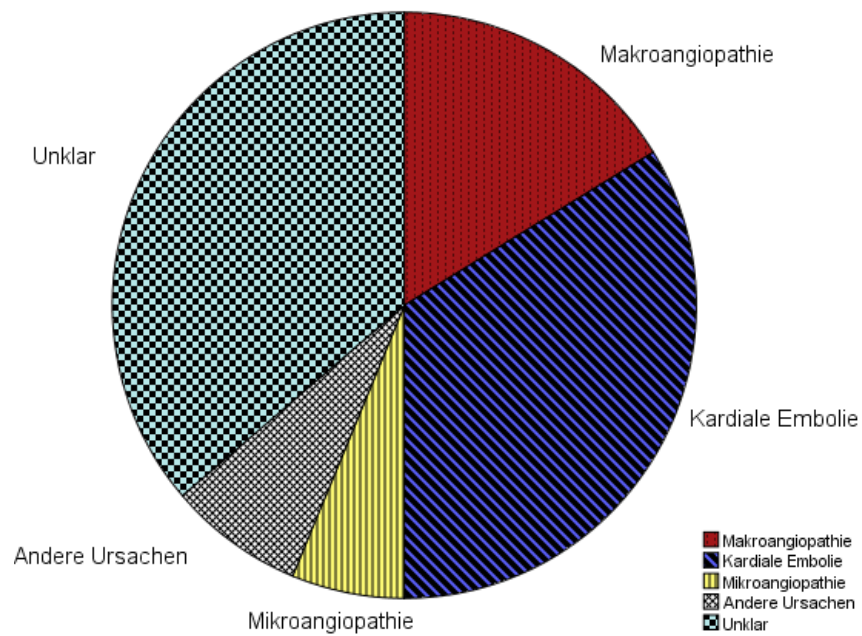
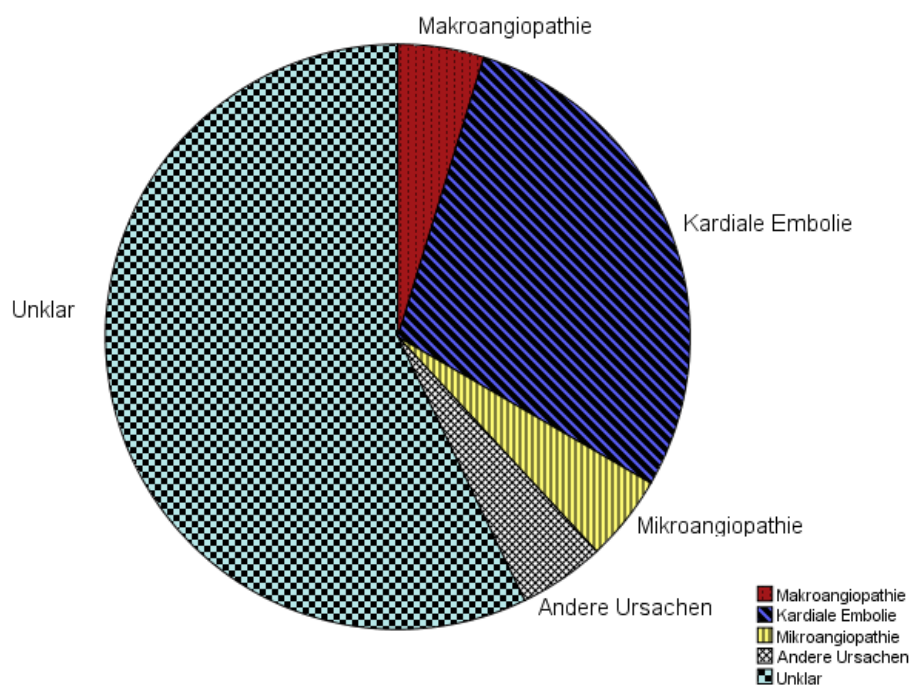
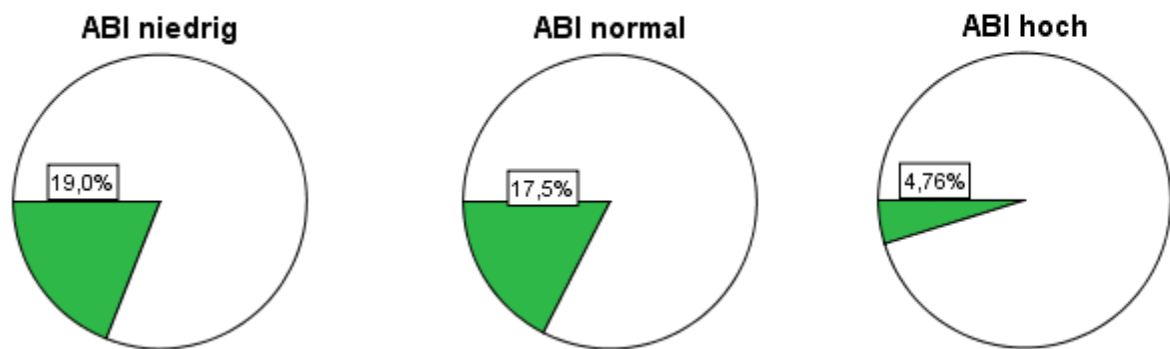


Abb. 17: Ätiologische Kategorisierung nach TOAST bei der Gruppe mit hohem ABI



Auch bei der A-S-C-O Klassifizierung stehen kardiale Emboliequellen als „wahrscheinliche Ursache für den Schlaganfall“ an oberster Stelle, gefolgt von Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Anderen Ursachen (C1 > A 1 > S 1 > O 1). Nur bei Patienten mit hohem ABI-Wert ist diese Reihenfolge durch die Vertauschung der Plätze von Makro- und Mikroangiopathie ein bisschen verschieden (C 1 > S 1 > A 1 > O 1). Hier ist nämlich die Makroangiopathie in 5 % (1/21) der Fälle als eine sehr wahrscheinliche Ursache des Schlaganfalls identifiziert und somit hinter Mikroangiopathie mit 14 % (3/21). Die anderen beiden Gruppen mit 19 % (4/21) und 17,5 % (14/80) weisen in deutlich mehr Fällen Makroangiopathie als Verursacher des Schlaganfalls. Dies ist aber statistisch nicht signifikant (Abb. 18).

Abb. 18: A 1 – Anteil der Patienten (grün) mit Makroangiopathie als definitiv zugeordnete Ursache (A 1) in den Subgruppen

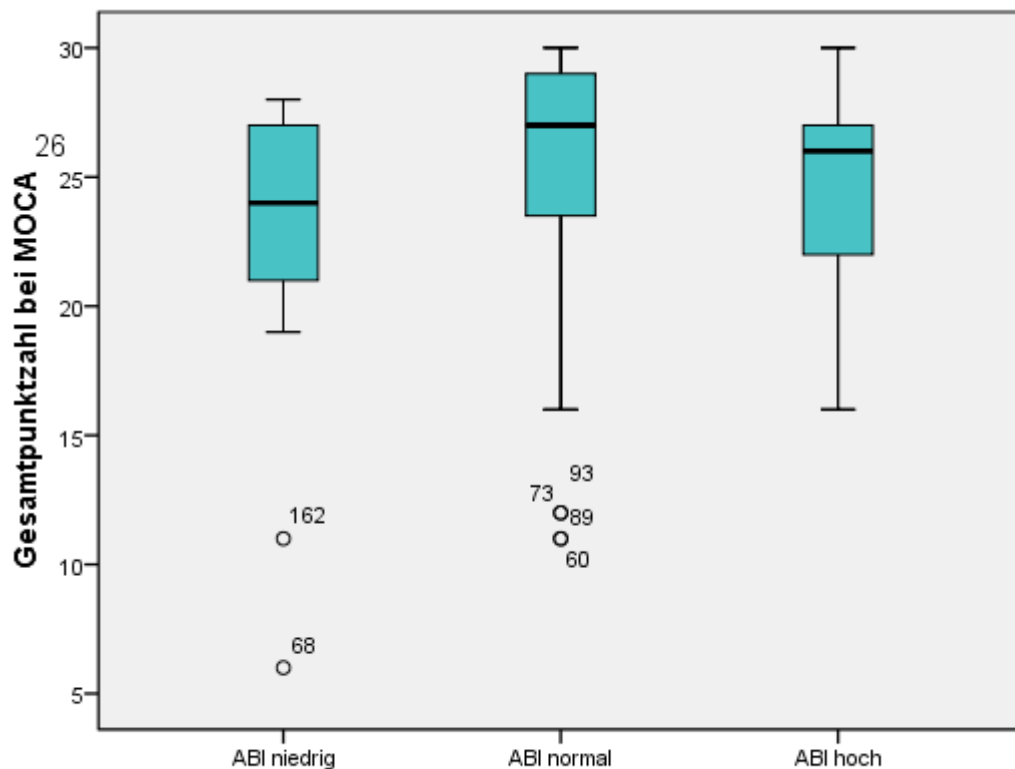


3.2 Kognitive Beeinträchtigung und Funktionelles Outcome bei der Ersterhebung

(Tabelle 2)

Bei der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit Montreal Cognitive Assessment (MoCA) hat die Kohorte mit niedrigem ABI gegenüber der Referenzgruppe mit normalen ABI-Werten signifikant weniger Punkte erreicht ($p_{MWU1}=0,022$) und lag mit 24 Punkten (21; 27) im Median als einzige Subgruppe unter dem Grenzwert (Normal ≥ 26 /30) (Abb. 19).

Abb. 19: Punkteverteilung in den Subgruppen im MoCA-Test

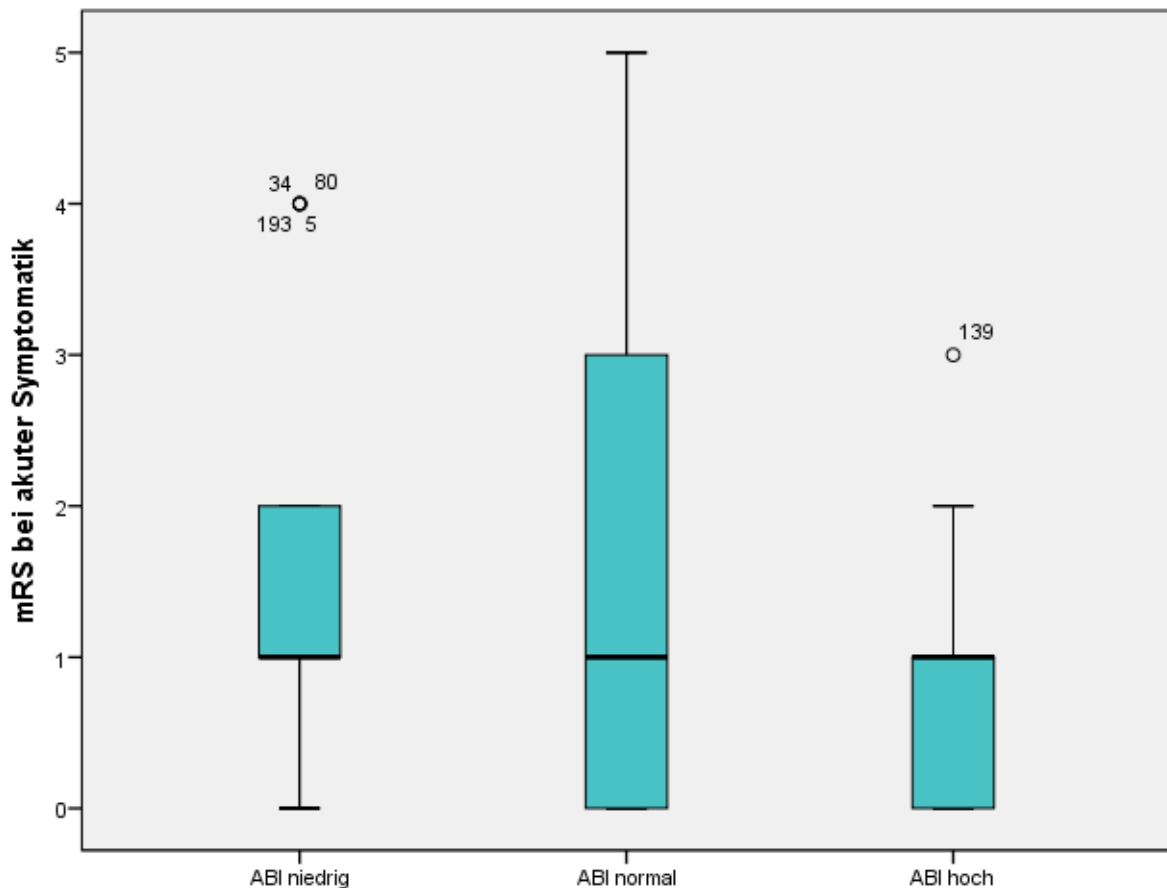


Die Kohorte mit hohen ABI-Werten erzielte im Durchschnitt ebenso weniger Punkte als die Referenz, aber mit 26 Punkten als Medianwert noch im Normalbereich. Ein Unterschied zu der Referenzgruppe mit normalen ABI-Werten konnte bei unserer Stichprobe mit kleiner Fallzahl statistisch nicht nachgewiesen werden.

Evaluiert man die Ergebnisse des funktionellen Outcome bei Aktivitäten des täglichen Lebens und der Unabhängigkeit bzw. Grad der Hilfebedürftigkeit mit Hilfe von mRS und BI akut nach dem Schlaganfall, ist es festzustellen, dass die Subgruppe mit hohen ABI-Werten im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit normalen ABI signifikant häufiger ($p_{MWU2}=0,016$) einen kleineren mRS-Grad aufweist. Zwar ist bei allen Gruppen als Median mRS=1 ermittelt, jedoch ist bei der Referenzgruppe der Quartilsabstand ($Q_{25}=0$; $Q_{75}=3,25$) einerseits länger als bei der Kohorte mit hohen ABI-Werten ($Q_{25}=1$; $Q_{75}=1,5$) andererseits ist Q_{75} -Wert mit 1,5

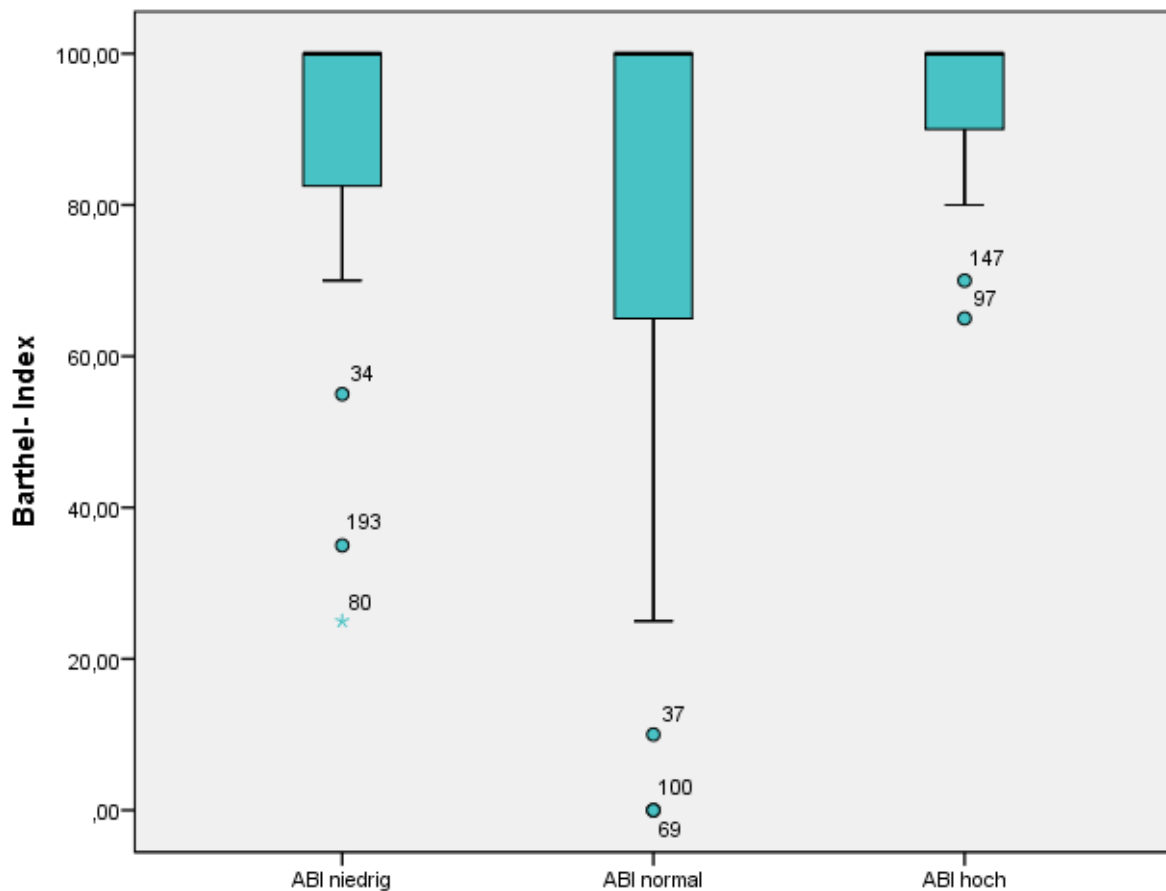
deutlich niedriger. Dies bedeutet, dass die Kohorte mit hohen ABI-Werten akut nach dem Schlaganfall im Trend einen besseren Funktionszustand hatte (Abb. 20).

Abb. 20: Modified Rankin Scale in den Subgruppen bei Ersterhebung



Auch die Evaluation mit Hilfe des BI liefert ähnliche Ergebnisse. Die jeweils berechneten Medianen sind auch hier identisch. Allerdings weist auch hier der Quartilenabstand ($Q_{25}=90$; $Q_{75}=100$) bei dem Patientenkollektiv mit hohen ABI-Werten des Öfteren auf einen besseren Zustand bzw. Unabhängigkeit der Patienten hin als bei der Referenzgruppe ($Q_{25}=65$; $Q_{75}=100$) es der Fall ist. Dieser Unterschied bleibt knapp unter dem Signifikanzniveau ($p_{MWU2}=0,079$) (Abb. 21).

Abb. 21: Barthel-Index in den Subgruppen bei Ersterhebung



Die Kohorte mit niedrigen ABI-Werten divergiert in Bezug auf den funktionellen Status statistisch nicht markant von der Referenzgruppe.

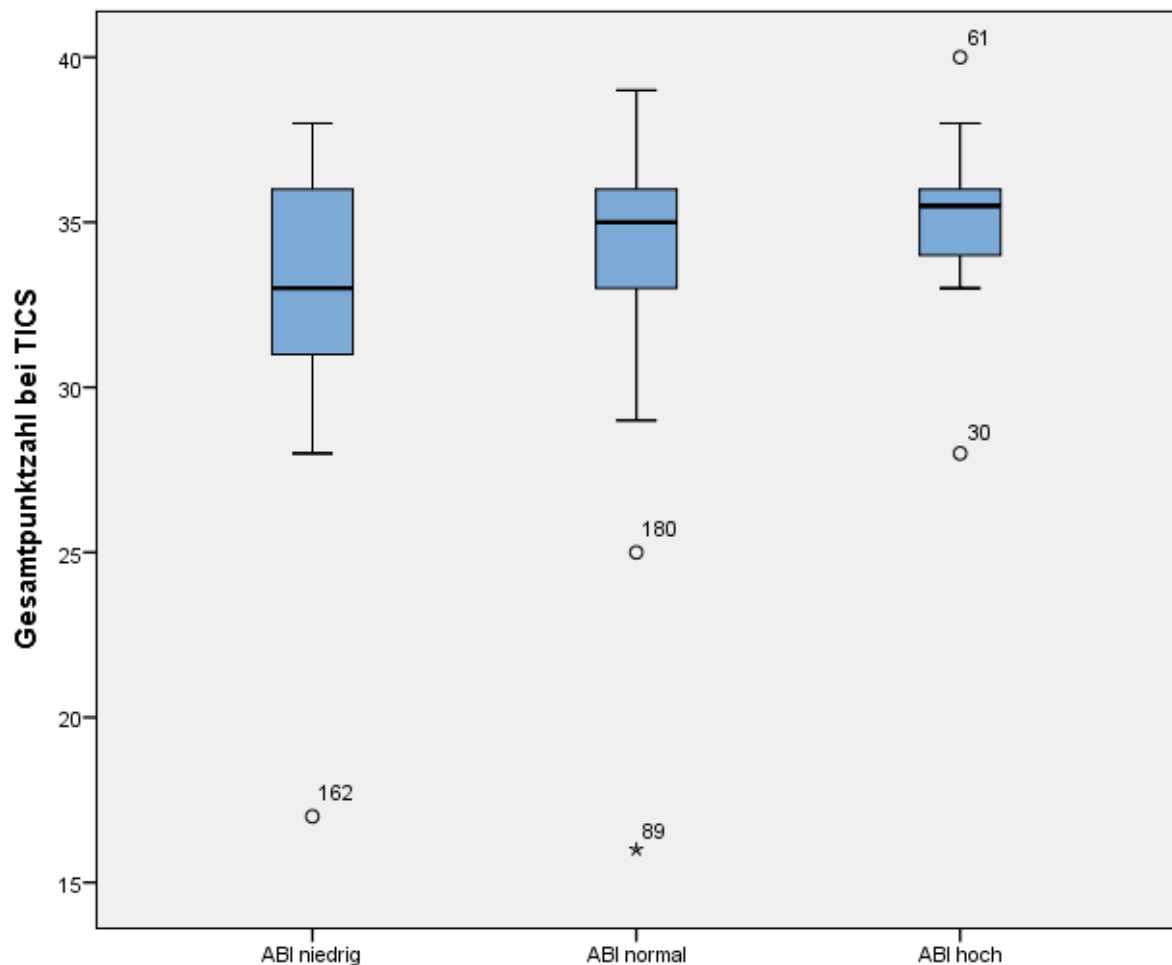
Schweregrad des Schlaganfalls, der mittels NIHSS graduiert wurde, zeigt im Vergleich keine statistischen Auffälligkeiten. Entsprechende Werte sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

3.3 Kognitive Beeinträchtigung und Funktionelles Outcome bei der Nacherhebung

(Tabelle 3)

Der kognitive Status bei der Nacherhebung -mittels TICS-m drei Monate nach dem Schlaganfall evaluiert- wies bei den statistischen Analysen keine statistischen Unterschiede auf (Abb. 22). Allerdings war der Anteil der kognitiv beeinträchtigten Patienten (Gesamtpunktzahl ≤ 30 definiert nach Angaben der Originalarbeit von Brandt et al. [110]: „normal“ ≥ 31 ; „cognitively impaired“ ≤ 30) in der Kohorte mit niedrigen ABI-Werten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen im Trend erhöht. So war die Prävalenz in Relation zu Patienten mit normalem ABI (22,2 % vs 8,0 %) und in Relation zu Patienten mit hohem ABI (22,2 % vs 5,6 %) erhöht.

Abb. 22: Gesamtpunktzahl im TICS-m der Subgruppen bei Nacherhebung



Hinsichtlich des funktionellen Outcome bzw. der Unabhängigkeit im täglichen Leben wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

In Relation zu Patienten mit niedrigem ABI bekamen Patienten mit normalem und hohem ABI bei der Evaluierung der Unabhängigkeit täglicher Aktivitäten mittels BI häufiger 90 oder mehr Punkte (Anteil $BI_{3FU} \geq 90$ bei niedrigem ABI-Wert 78,3 %, bei ABI normalem ABI-Wert 92,9%, bei hohem ABI-Wert 95,2%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p_{FT1} = 0,054$). Allerdings zeigte sich die Tendenz, dass Patienten mit einem niedrigen ABI-Wert nach einer zerebralen Ischämie bei Bewältigung des Alltages im Vergleich zu Patienten mit einem normalen ABI mehr an andere Personen angewiesen sind.

Anhand mRS evaluierter funktioneller Zustand differierte unter den Subkohorten drei Monate nach dem Schlaganfall nicht.

Bei den Auswertungen der stationären Aufenthalte innerhalb der ersten drei Monate nach dem Schlaganfall – sei es aufgrund eines erneuten Schlaganfalles, sei es wegen einer anderen Erkrankung – stellten sich keine statistischen signifikanten Disparitäten heraus.

4. Diskussion

4.1 Ergebnisse früherer Arbeiten und neue Perspektive unserer Arbeit

In den letzten Jahren konnte das Wissen über Prognose- bzw. Risikofaktoren nach einem stattgehabten Schlaganfall enorm erweitert werden. Jedoch über die Rolle des ABI, welcher als ein wichtiger, schnell und leicht eruierbarer Indikator der Atherosklerose und auch als unabhängiger Prognose- und Risikofaktor der kardiovaskulären Mortalität bekannt ist [87-91], wurde als Prognosefaktor bezüglich des Schlaganfalls für ein (frühes) Outcome bisher sehr wenig berichtet [75,76, 92-95]. Hierbei muss betont werden, dass die Prävalenz eines pathologisch erniedrigten ABI-Wertes bei Patienten mit einer akuten cerebralen Ischämie oder TIA deutlich erhöht ist. Es wurde schon gezeigt, dass diese Prävalenz bei Patienten mit zerebrovaskulären Ereignissen höher ist als die bei solchen mit kardiovaskulären Ereignissen, was wahrscheinlich auf das höhere Alter der erstgenannten zurückzuführen ist [92]. Aktuelle Studien berichten Prävalenzen, die zwischen 24 % [93] - 50 % [94] variieren.

Es liegen bisher wenige Arbeiten vor [75, 76, 92-95], welche die Rolle des ABI als Prognosefaktor nach einem ischämischen Insult oder einer TIA untersucht haben. Ergebnisse dieser Arbeiten legen nahe, dass die Ermittlung des ABI bei Schlaganfallpatienten die Genauigkeit der Evaluierung von hochgefährdeten Patienten unabhängig von anderen klinischen Angaben und Untersuchungen zu verbessern vermag [75, 76, 92-95].

Jedoch wurde bei diesen Arbeiten entweder ein erneuter Schlaganfall und / oder ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis oder beides und daraus resultierende Mortalität als Endpunkte definiert. Studien, welche das **funktionelle** oder das **kognitive Outcome untersuchen, sind nach aktuellem Wissensstand nicht publiziert.**

Agnelli et al. [92] zeigten in einer multizentrischen Studie, dass ein pathologisch erniedrigter ABI bei Patienten mit einem kardialen Indexereignis (d.h. koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Instabile Angina Pectoris) mit signifikant erhöhten 1-Jahres-Outcome-Raten (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Mortalität) assoziiert ist. Auch bei Patienten mit einem zerebralen Erstereignis zeigte sich ein erniedrigter ABI als prognostisch ungünstiger Faktor hinsichtlich eines Zweitereignisses. Allerdings war der prädiktorische Wert von ABI bei Patienten mit einem kardialen Indexereignis ausgeprägter als bei Patienten mit einem zerebralen.

Weimar et al. [94] haben in einer multizentrischen Studie (85 Stroke Units in Deutschland) anhand einer größeren Kohorte (692; davon 346 mit einem ABI $\leq 0,9$) mit einem längeren Beobachtungszeitraum (18 Monaten) beobachtet, dass ein erniedrigter ABI mit signifikant

höheren kardiovaskulären Zweitereignissen (inklusive Schlaganfall) bzw. höherer Mortalität einhergeht. Anhand der Überlebenszeitkurven dieser Studie ist es ersichtlich, dass diese Unterschiede für erneute Schlaganfälle bzw. kardiovaskuläre Ereignisse und Tod bei Studienteilnehmer mit ABI zwischen 0,6-0,9 erst ab 11-12 Monaten nach dem Erstereignis im Gegensatz zu Patienten mit normalem ABI detektierbar sind. Zwar erlitten Patienten mit ausgeprägt schlechterem ABI ($\text{ABI} < 0,6$) deutlich früher einen weiteren Vorfall bzw. verstarben, jedoch waren auch hier die Unterschiede von der Kontrollgruppe gleichermaßen erst nach späteren Zeitpunkten (mindestens nach 4-6 Monaten) erkennbar.

Ein ähnliches Ergebnis beobachteten Purroy et al. [93] in einer prospektiven Studie über 18 Monaten mit 116 von ischämischem Insult betroffenen Patienten. Denn auch hier divergierten die Kaplan-Meier Kurven der Patienten mit pathologischen ABI-Werten von denen mit normalen ABI-Werten erst nach einem Zeitintervall von ca. 12 Monaten voneinander. Hierbei war eine statistische Signifikanz lediglich bei zusammengeführten vaskulären Ereignissen festzustellen. Bei Schlaganfallrezidiven war der Unterschied nicht signifikant.

Vergleichbare Ergebnisse beobachteten Busch et al. [75] und Sen et al. [95] in prospektiven Studien mit einem Follow-Up-Zeitraum von über 2 Jahren. Busch et al. [75] registrierten bei Patienten mit einem niedrigen ABI nach einem Schlaganfall ein 2-fach erhöhtes Risiko für erneuten Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod nach Adjustierung der Faktoren wie Alter und Ätiologie des Schlaganfalls. Eine sichtbare Divergenz der Überlebenszeitkurven war auch hier erst nach ca. einem Jahr ersichtlich.

Sen et al. [95] präsentierten in ihrer Studie nach Adjustierung der potenziellen Confounder (Alter, ethnischer Hintergrund, arterielle Hypertonie, Raucherstatus, Karotisstenose, Hypercholesterinämie, Serum-Homocystein, CRP) bei Patienten mit niedrigem ABI ($\text{ABI} < 0,9$) im Vergleich zu Patienten mit normalem ABI ($\text{ABI} \geq 0,9$) ein noch höheres Risiko (HR 3,4; 95% CI, 1,4-8,2; $p=0,006$) für Kombination von vaskulären Ereignissen (zerebrale Ischämie, TIA, Herzinfarkt und Tod) und für ein Schlaganfallrezidiv (HR 5,2; 95% CI, 1,4-17,6; ; $p=0,008$). Hier war eine Diskrepanz der Kaplan-Meier Kurven zwar früher deutlich erkennbar (ca. nach 4-6 Monaten), jedoch muss hier betont werden, dass bei dieser Arbeit symptomatische bzw. bekannte paVK-Patienten sowie Patienten mit einem höheren ABI-Wert ($\text{ABI} \geq 1,4$) aus der Studienpopulation ausgeschlossen wurden. Analog zu Sen et al. exkludierten Tsivgoulis et al. ebenso Patienten mit bekannter paVK-Anamnese und höheren ABI-Werten ($\text{ABI} \geq 1,3$). In dieser Studie wurde im Gegensatz zu früheren Studien eine signifikant erhöhte Rezidivrate bei Patienten mit (davor nicht bekanntem) niedrigem ABI-Wert schon innerhalb der ersten 30 Tage festgestellt. Die prognostische Rolle eines niedrigen ABI nach einer zerebralen Ischämie als Risikofaktor für

weitere kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität durch diese Ereignisse wurde schon in den zuvor genannten Studien untersucht. Unsere Studie untersucht mit einem Follow-Up-Zeitraum von 90 Tagen die bisher nicht explorierte Evaluierung des ABI als prognostischen Faktor hinsichtlich des kognitiven und des funktionellen Outcomes.

Außerdem wurde in allen oben genannten Studien der ABI-Wert **lediglich** in eine **pathologisch erniedrigte Kohorte** ($\text{ABI} \leq 0,9$) und in eine **normal definierte** Gruppe ($\text{ABI} > 0,9$) unterteilt. Eine **separate** Beurteilung der Patienten mit einem erhöhten ABI-Wert (**$\text{ABI} \geq 1,4$**) wurde nicht durchgeführt und mit der Referenzgruppe mit normalen ABI-Werten ($0,9 < \text{ABI} < 1,4$) in Relation gesetzt. Des Weiteren haben wir in unserer Arbeit Patienten mit bekannter paVK nicht ausgeschlossen.

Zudem wurden **BI** und **mRS** ermittelt, welche die tägliche Kompetenz und Unabhängigkeit im Alltag resümieren. Das kognitive Outcome wurde bei der Ersterhebung mittels **MoCA-Test** und bei der Follow-Up-Untersuchung mittels **TICS-m** evaluiert. **Als primäre Endpunkte definierten wir also das funktionelle und kognitive Outcome.**

Als sekundäre Endpunkte wurde ABI als Prognosefaktor in Bezug auf Klassifizierungssysteme wie TOAST und A-S-C-O sowie auf erneuten Schlaganfall, Lebensqualität, stationäre Aufenthalte aufgrund einer anderen Erkrankung als ein erneuter Schlaganfall untersucht.

Diese Arbeit leistet somit einen Beitrag, um die Rolle des ABI als Prognosefaktor hinsichtlich Kognition und Alltagskompetenz nach einem Schlaganfall weiter zu explorieren. Dabei wurden erstmals sowohl pathologisch kleine als auch große ABI-Werte im Vergleich zu einer definierten Referenzgruppe untersucht.

4.2 Prävalenz der ABI-Subgruppen

In unserer Arbeit wurde bei **17,7 %** (23/130) der Patienten ein **pathologisch erniedrigter ABI-Wert** ermittelt. Verglichen mit früheren Studien, in welchen **Prävalenzen zwischen 24,1 % [93] und 50 % [94]** eruiert wurden, ist dieser Anteil geringgradig kleiner. Tsivgoulis et al. [76] haben nur Patienten ohne paVK in der Vorgeschichte in ihre Studie eingeschlossen und hier war dieser Anteil 14,8 %. Subtrahiert man in unserer Studie Patienten mit einer bekannten paVK (4) von der Gesamtgruppe mit niedrig-pathologischem ABI (23), so ist der prozentuale Anteil der asymptomatischen Patienten mit erniedrigtem ABI 15,1 % (19/126). Dass in unserer Studie weniger Patienten mit erniedrigten ABI-Werten vorliegen, mag darin begründet sein, dass alte, aphasische und schwer kranke Patienten zum einen ihren freiwilligen Willen zur Studienteilnahme nicht äußern konnten, zum anderen aber durch ihre Erkrankung depressiv gestimmt waren, so dass sie an so einer Studie nicht teilnehmen

wollten. Der mittels NIHSS bestimmte Schweregrad des Ereignisses unserer Studienteilnehmer ist daher mit einem Median von 2 (1-5) [3 (1-6) für $ABI \leq 0,9$; 2,5 (1-6) für $0,9 < ABI < 1,4$ und 2 (1-3,5) für $ABI \geq 1,4$] deutlich niedriger als in der Arbeit von Tsvigoulis et al. [76] mit einem Median von 7 (3-9). Sowohl insgesamt als auch alle einzelnen Subgruppen separat betrachtet, haben mehr als drei Viertel unserer Studienteilnehmer einen NIHSS ≤ 6 .

Die ermittelte Prävalenz der **hohen ABI-Werte ($ABI \geq 1,4$)** in unserer Studie mit 16,2 % (21/130) kann mit der früheren Literatur schwer verglichen werden, da die genannten Studien diese Patienten entweder von der Referenz- bzw. Kontrollgruppe ($ABI > 0,9$) nicht separiert haben, oder diese von der Studienpopulation komplett ausgeschlossen haben [76,95]. Sen et al. [95] berichten, dass durch dieses Ausschlusskriterium ein in deren Arbeit einziger Patient exkludiert wurde. Dies würde eine retrospektiv theoretisch errechnete Prävalenz von 1 % (1/103) bedeuten. Tsvigoulis et al. [76] haben 14 Patienten mit erhöhtem ABI von ihrer Studie ausgeschlossen. Demnach entspräche dies einem theoretischen Anteil von 7,4 % (14/ 190).

4.3 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Das mittlere **Alter** unserer Patienten ist vergleichbar mit den Werten früherer Studien, in welchen dies zwischen 63 [75] und 70 [92,93] variierte. Agnelli et al. [92] und Busch et al. [75] stellten ein signifikant höheres Alter bei Patienten mit niedrigem ABI fest. Auch in unserer Studie war diese Tendenz erkennbar, jedoch statistisch nicht signifikant. Ebenso ist bei Patienten mit hohem ABI ein höheres Alter in Relation zur Normalgruppe zu vermuten, auch wenn dies nicht signifikant war.

Unsere Studie bestätigte die Ergebnisse der vorausgehenden Arbeiten in Bezug auf die Risikofaktoren: Als häufigster Risikofaktor wurde in Analogie zur Literatur die **arterielle Hypertonie** registriert [Busch et al [75]: 81 % bei $ABI \leq 0,9$; 65 % bei $ABI > 0,9$; $p=0,002$; | Sen et al [95]: 89 % bei $ABI \leq 0,9$; 71 % bei $ABI > 0,9$; $p= 0,08$].

Die überproportionale Häufung von Patienten mit aktuellem **Nikotinkonsum** bei Patienten mit einem niedrigen ABI-Wert deckt sich mit den Daten der Arbeitsgruppe Busch et al. [75].

Bei **Diabetes** ist in den vorherigen Studien eine Prävalenz von ca. 30 % ermittelt, und zwar sowohl für Patienten mit niedrigem als auch mit normalem ABI. In unserer Studie allerdings wurde bei Patienten mit niedrigen ABI-Werten eine Prävalenz von 8,7 % und bei Patienten mit normalen ABI-Werten eine Prävalenz von 7,0 % dokumentiert. Eine vergleichbare Prävalenz haben wir lediglich bei Patienten mit pathologisch erhöhten ABI-Werten (28,6%) protokolliert. Diese Subgruppe präsentierte bei unserer Arbeit eine markant höhere Diabetes-

Prävalenz in Relation zu anderen ABI-Subgruppen. Dies ist insofern interessant, weil Tsivgoulis et al. [76] ein dreifach erhöhtes Vorliegen von Diabetes in der Patientengruppe mit niedrigem ABI-Werten identifizierten. Darüber hinaus konstatierte diese Arbeitsgruppe, dass neben einem erniedrigten ABI auch Diabetes ein unabhängiger Prädiktor eines Schlaganfallrezidivs innerhalb der ersten 30 Tage ist.

Bezüglich der **Hypercholesterinämie** ist die Komparabilität von Daten der Arbeiten schwer bzw. eingeschränkt, da entweder unterschiedliche Entitäten wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Behandlung mit Lipidsenkern unter einem Sammelbegriff wie Hyperlipidämie fusioniert wurden [75] oder lediglich die Hypercholesterinämie inspiziert wurde [95] oder aber jede Einheit (Gesamtcholesterin, LDL Cholesterin, HDL Cholesterin, Triglyzeride) einzeln aufgeführt wurde [92]. Sen et al. [95] stellten bei Patienten mit niedrigem ABI signifikant häufiger eine Hypercholesterinämie fest. Unsere Arbeit und Arbeitsgruppe Tsivgoulis et al. [76] konnten dieses Resultat nicht affirmieren. Busch et al. [75] konnten ebenso keinen Unterschied in den ABI-Subgruppen bezüglich des Kompositums Hyperlipidämie finden.

Analog zu früheren Arbeiten konnten wir keine Unterschiede unter den ABI-Gruppen hinsichtlich der Risikofaktoren wie **BMI** [92,95] und **Vorhofflimmern** [75,76,95] finden.

Während Tsivgoulis et al. [76] nach multivariaten logistischen Regressionsanalysen **Koronare Herzerkrankung** mit einer fast vierfach erhöhten Prävalenz in der Patientengruppe mit niedrigen ABI-Werten registrierten, war diese Assoziation in der Arbeit von Busch et al. [75] und in unserer Studie zwar anzudeuten, jedoch beide Male statistisch nicht signifikant.

In einigen Arbeiten wurden bei Patienten mit niedrigem ABI relevante ($\geq 50\%$) Stenosen der extrakraniellen [93] und intrakraniellen [75] Gefäße (**Makroangiopathie**) signifikant häufiger registriert. In manchen anderen Studien und auch in unserer Arbeit konnte dies nicht bestätigt werden. Weder anhand der TOAST-Klassifizierung (Makroangiopathie) noch unter Einsatz von A-S-C-O Kategorisierung (A1, A2, A3) war ein statistisch auffälliges und korrespondierendes Ergebnis zu registrieren. Durch A-S-C-O Klassifizierung wird aber deutlich, dass nur bei einem geringen Anteil der Schlaganfallpatienten eine vollkommen ausgeschlossene Abwesenheit von makroangiopathischen Veränderungen (A 0) registriert werden kann.

Die neue Erkenntnis unserer Studie, dass Patienten mit einem erhöhten ABI-Wert eine **TIA** sowohl häufiger in ihrer Vorgeschichte aufweisen als auch bei der aktuellen Aufnahme als Diagnose zugestellt bekommen haben, kann mit keiner anderen Arbeit kompariert bzw.

kontrastiert werden. Dieses Ergebnis sollte in zukünftigen Studien hinterfragt und examiniert werden.

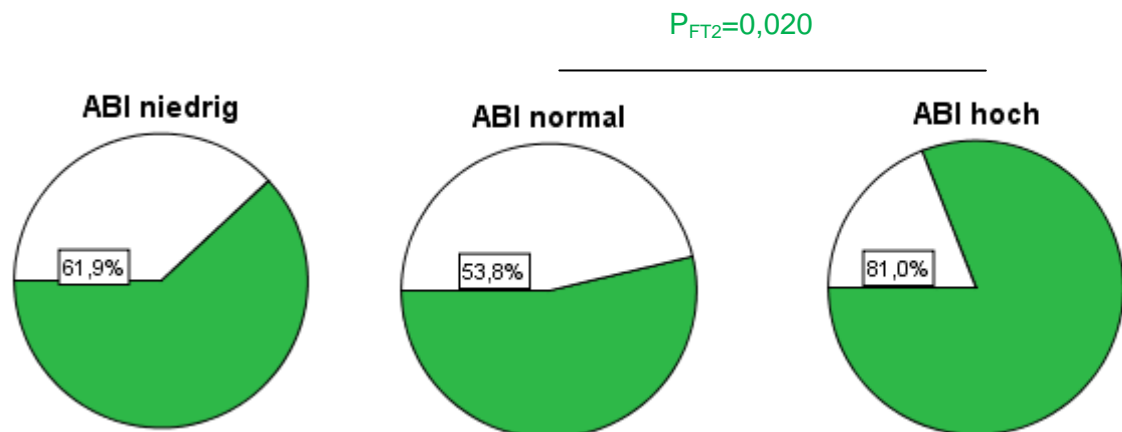
4.4 Kategorisierung nach TOAST und A-S-C-O

Auch bei unseren Ergebnissen erweist sich der am meisten kritisierte Punkt der TOAST-Klassifizierung, nämlich die heterogene Gruppe der Unklaren Ursachen als eine Schwachstelle. Denn mit etwa 40-50 % Anteil ist in jeder Kohorte die eindeutige Ursache des Schlaganfalls mit diesem System nicht einzuordnen. Die häufigste identifizierbare Ursache ist auch bei unserer Studie die kardiale Embolie. Zweithäufigste Ursache bei unseren Patientenkollektiven war die Makroangiopathie, die jedoch zum Teil sehr knapp vor der Mikroangiopathie lag. Andere Ursachen wurden in allen Gruppen selten als Grund für den Schlaganfall detektiert.

Bei der Evaluation der A-S-C-O Klassifizierung muss an dieser Stelle betont werden, dass Gegenüberstellung bzw. Vergleich der Subgruppen meistens aufgrund kleiner Fallzahlen in unserer Studie eingeschränkt möglich ist. Hier wurde bei der Gruppe mit hohen ABI-Werten eine etwas verschiedene ätiologische Verteilung ($C1 > S1 > M > O1$) festgestellt als bei den anderen Subgruppen ($C1 > M > S1 > O1$). Dies soll nicht bedeuten, dass diese Patienten mit pathologisch hohen ABI-Werten makroangiopathische Veränderungen seltener besitzen. Vielmehr konnte bei dieser Kohorte nur in wenigen Fällen- 9,5 % (2/21) - makroangiopathische Veränderungen völlig ausgeschlossen (A 0) werden. Ein solcher Ausschluss von Makroangiopathie war bei ein Viertel (20/80) der Patienten mit normalem ABI-Wert möglich.

Des Weiteren wurde bei dieser Kohorte mit hohen ABI-Werten die Kategorie A 3 signifikant ($P_{FT2}=0,020$) häufiger notiert als die Kontrollgruppe. Dies bedeutet, dass bei Schlaganfallpatienten mit hohem ABI zwar häufiger makroangiopathische Veränderungen festzustellen sind, diese jedoch nach aktuellem Wissenstand bzw. nach den Kriterien der A-S-C-O- Klassifizierung eher als „nicht überzeugend bzw. unwahrscheinlich direkte Ursache für Schlaganfall bei Vorliegen der Erkrankung“ betrachtet werden (Abb. 23).

Abb. 23: Anteil der Patienten (grün) mit nachgewiesener Makroangiopathie (A3) in den Subgruppen



An diesem Patientenkollektiv mit hohen ABI-Werten lassen sich auch die weiteren markanten statistischen Besonderheiten bei der A-S-C-O Klassifizierung herauskristallisieren. Bei diesen Schlaganfallpatienten wurde die Diagnose S 0 mit 14 % (3/21) signifikant weniger registriert ($P_{FT2}=0,017$) als in der ABI_{normal}-Gruppe. Dies wiederum bedeutet, dass bei dieser Gruppe eine komplette Abwesenheit mikroangiopathischer Veränderungen relativ seltener vorkam bzw. zu 81 % (17/21) ($\sum S 1 + S 2 + S 3$) Indizien der Mikroangiopathie vorlagen.

4.5 Funktioneller Zustand bei der Ersterhebung

Bei **mRS** ist ein Wert von 2 und höher per definitionem mit einer Einschränkung im Alltag verbunden. Daher sind Werte 0 (keine Symptome) und 1 (Kompetenz für selbstständige Verrichtung der Alltagsaktivitäten /keine relevante Beeinträchtigung trotz gewisser Symptome) mit Independenz im Alltag gleichzusetzen. Während dies bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit niedrigem (52%) und normalem ABI (51 %) registriert wurde, war dies bei Patienten mit hohem ABI in 76 % der Fälle gegeben.

Der bessere funktionelle Zustand der Patienten mit hohen ABI-Werten lässt sich –auch wenn statistisch nicht signifikant- am **BI** wiedererkennen. Ein BI von 90 und mehr wurde in mehreren Arbeiten als Zeichen einer suffizienten Unabhängigkeit gewertet. Während 81 % der Patienten mit hohem ABI dieses Kriterium erfüllten, war dies für Patienten mit niedrigem ABI in 65 % und für Patienten mit normalem ABI in 63 % der Fall.

Der signifikant kleinere mRS ($p_{MWU2}=0,016$) sowie der tendenziell höhere BI auf der Stroke Unit während der Ersterhebung bei diesen Patienten mit hohem ABI-Wert kann mit folgenden weiteren Resultaten erklärt werden:

In unserer Studie wurde bei Patienten mit einem hohen ABI-Wert in 23,8 % der Fälle (5/21) eine **TIA häufiger** diagnostiziert. Im Gegensatz hierzu wurde in den beiden anderen Subgruppen (4,3 % bei $ABI \leq 0,9$; 8,1% bei $0,9 < ABI < 1,4$; $p_{Chi^2}=0,057$; $p_{FT2}=0,056$) eine TIA seltener festgestellt (s. Tabelle 1 sowie 3.1.2 Abb.9).

Ferner wurden bei dieser Kohorte mit hohen ABI Werten insgesamt **seltener größere Infarkte** (größte Läsion > 15 mm: 28,6 % bei Patienten mit $ABI \geq 1,4$; 57,0 % bei Patienten mit $0,9 < ABI < 1,4$; 34,8% bei Patienten mit $ABI \leq 0,9$; $p_{Chi^2}=0,022$; $p_{FT2}=0,018$ s.Tabelle 1 und 3.1.3 Abb.14) eruiert, währenddessen in dieser Gruppe **viel häufiger mehrere Läsionen ≤ 15 mm** (23,8 % bei Patienten mit $ABI \geq 1,4$; 7,0 % bei Patienten mit $0,9 < ABI < 1,4$; 8,7% bei Patienten mit $ABI \leq 0,9$; $p_{Chi^2}=0,066$; $p_{FT2}=0,038$; s.Tabelle 1 und 3.1.3 Abb.13) detektiert wurden.

Zwischen der Kohorte mit niedrigen ABI-Werten und der Referenzgruppe mit normalen ABI-Werten existierten anhand unserer statistischen Analysen zumindest in der **akuten Phase** nach dem Ereignis keine markanten Disparitäten in den verschiedenen klinischen Scores (BI, mRS, NIHSS). Dies könnte –wie schon oben erwähnt (4.2)- darin begründet sein, dass die Teilnahme schwer betroffener Patienten aus mehreren Gründen nicht möglich war. Um diese Fragestellung genauer untersuchen zu können, ist eine größere Stichprobe notwendig.

4.6 Kognitive Leistungsfähigkeit bei der Ersterhebung

Das Patientenkollektiv mit niedrigen ABI-Werten hat beim MoCA-Test signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt (24; 21-27; $p_{MWU1}=0,022$) und war als einzige Subgruppe im Median unter dem normalen Cut-Off Wert von 26 Punkten. Dieses Ergebnis bestätigt die aktuelle Datenlage, dass ein erniedrigter ABI bzw. Vorhandensein von paVK in der allgemeinen Gesamtbevölkerung mit einer eingeschränkten kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht [96-100]. Allerdings wurde dieser Aspekt bei Schlaganfallpatienten gesondert bis jetzt noch nicht untersucht.

Auch für die Evaluierung der kognitiven Kompetenzen sind die Besonderheiten der bildgebenden Diagnostik von großer Bedeutung. Die Überlegung, dass dies auf der Infarktgröße beruht, scheint diese Assoziation nicht als Ursache zu erklären. Denn Patienten mit einem niedrigen ABI-Wert zeigten nicht größere Infarktvolumina auf als Patienten in den anderen zwei Gruppen. Im Gegenteil wurden durch Schlaganfall frisch entstandene Läsionen, welche größer als 15 mm sind, bei Patienten mit einem normalen ABI statistisch häufiger protokolliert ($P_{FT1}=0,048$; $P_{FT2}=0,018$). Trotz dieser Tatsache wurde in dieser Subgruppe mit normalem ABI im Median das beste Ergebnis beim MoCA-Test erzielt und im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen erreichte in dieser ein größerer Anteil der

Patienten ein normales (MoCA ≥ 26) Ergebnis. Daher ist eine Überlegung, die Ursache dieses kognitiven Unterschiedes auf einen akuten neuronalen Gewebeverlust zurückzuführen -zumindest anhand in dieser Studie ermittelten Daten- nicht wahrscheinlich. Allerdings soll hier erwähnt werden, dass in der Kohorte mit normalem ABI eine Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit mittels MoCA - z.T. auf Wunsch des Patienten - häufiger (13% (11/86)) nicht durchgeführt wurde (9% (2/23) bei ABI $\leq 0,9$; 5% (1/21) bei ABI $\geq 1,4$); s. Tabelle 2). Dies war v.a. bei diesen Patienten häufiger der Fall, welche schwerer vom Schlaganfall betroffen waren oder ein schlechteres Ergebnis selbst vermutet haben.

Ebenso zeigen die Lokalisationen der Läsionen keine markant unterschiedliche Verteilung bei den Subgruppen, wodurch der schlechtere kognitive Zustand bei Patienten mit einem niedrigen ABI bei der Ersterhebung erklärt werden könnte.

Die überproportionale Detektion von White Matter Lesions (WML) in den Patientengruppen mit erniedrigten und hohen ABI-Werten stehen sehr wohl in Kongruenz mit den schlechteren Ergebnissen der kognitiven Leistungen in der Gruppe mit niedrigen ABI-Werten. DeBette et al. [101] zeigten in der großen „Framingham Offspring“ Studie die Assoziation von WML mit einer amnestischen kognitiven Beeinträchtigung. Diese Läsionen waren allerdings in beiden extremen ABI-Gruppen deutlich vermehrt registrierbar. Wir fanden jedoch lediglich eine statistisch signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten bei Patienten mit einem niedrigen ABI-Wert. Dass diese Assoziation zwischen WML und einer kognitiven Leistungsminderung bei Patienten mit einem hohen ABI-Wert in unserer Studie sich statistisch nicht affirmieren ließ, ist möglicherweise mit der größeren Anzahl von TIA in dieser Gruppe verbunden.

Darüber hinaus legte die Arbeit von Brown WR et al. [102] nahe, dass bei einer Leukoaraiose nicht nur die weiße Substanz des Gehirns von einem Kapillarverlust betroffen ist, sondern schon im gesamten Gehirn eine Regression des Gefäßbettes erkennbar ist.

Dies wird durch die ausgeprägt erhöhte Prävalenz von zerebraler Atrophie in der Kohorte mit niedrigen ABI-Werten (26 % bei ABI $\leq 0,9$; vs 8% bei $0,9 < \text{ABI} < 1,4$; $p_{\text{FT1}} = 0,031$) indirekt erhärtet. Auch Patienten mit einem erhöhten ABI, bei welchen ja ebenso statistisch häufiger WML registriert wurden, wiesen zwar bezüglich der zerebralen Atrophie eine deutlich höhere Frequenz (19%) auf, jedoch war dies statistisch nicht signifikant.

Allerdings sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass einige **Confounder das Ergebnis des MoCA-Testes beeinflussen**.

Zu dieser Fragestellung wurde von der Arbeitsgruppe Pasi et al. [103] eine Arbeit veröffentlicht. Sie identifizierten u.a. statistisch signifikante Assoziationen zwischen Faktoren

wie Alter, Schweregrad des Schlaganfalles (mittels NIHSS), prämorbidem funktionellen Zustand sowie Schulbildung und dem Gesamtergebnis bei der MoCA-Testung. Hinsichtlich des Alters und des Schlaganfallschweregrades liegen anhand unserer Daten keine signifikanten Unterschiede in den nach ABI-Werten kategorisierten Subgruppen vor.

Jedoch existiert in puncto Schulbildung bei den drei Kohorten unserer Studie tatsächlich auch eine statistisch markante Diskrepanz: Patienten mit einem niedrigen ABI-Wert haben im Median mit 8,9 Schuljahren eine deutlich kürzere Ausbildung als die beiden anderen Kohorten (10,2 für $0,9 < \text{ABI} < 1,4$; 10,7 für $\text{ABI} \geq 1,4$; $p_{\text{MWU1}} = 0,007$).

In einer anderen kürzlich publizierten Arbeit von Costa et al. [104] wurde jedoch wiederum gezeigt, dass Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment=MCI) sich von gesunden Kontrollen hinsichtlich des Alters und der Schulbildung nicht unterscheiden. Der Einfluss der Faktoren Alter und Schulbildung wurde dabei zwischen Demenz-Patienten und gesunden Kontrollen bzw. Patienten mit MCI registriert. Dies bedeutet, dass diese Einflussgrößen (Alter und Schulbildung) erst bei deutlich divergenten kognitiven Ergebnissen von Bedeutung sind. In unserer Studie zeigten jedoch Analysen des MoCA Testes ein signifikant schlechteres Abschneiden der Patienten mit einem niedrigen ABI in Relation zu Patientenkollektiv mit einem normalen ABI. Mit anderen Worten kann das kognitiv schlechtere Ergebnis der Patienten mit niedrigem ABI als eine milde kognitive Beeinträchtigung bewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass der schlechtere kognitive Status in der Gruppe mit niedrigen ABI-Werten eher nicht auf das akute Ereignis zurückzuführen ist. Wahrscheinlicher dagegen ist, dass die chronische Atherosklerose, welche durch den ABI repräsentiert ist, über WML und konsekutive zerebraler Atrophie die kognitiven Defizite mediiert. Die Voraussagekraft des ABI hinsichtlich einer milden kognitiven Beeinträchtigung und zerebraler Atrophie sollte in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

4.7 Follow Up nach drei Monaten

4.7.1 Funktioneller Status bei 3-Monats-Follow-Up

Daten unserer Arbeit zeigen, dass Patienten mit einem niedrigen ABI-Wert im Vergleich zu Patienten mit normalem oder hohem ABI Wert drei Monate nach einem zerebralen Ereignis häufiger funktionell abhängig sind (s. Tabelle 3: $\text{BI}_{3\text{FU}} \geq 90$ bei 78,3% Patienten mit $\text{ABI} \leq 0,9$; 92,9% bei Patienten mit $0,9 < \text{ABI} < 1,4$; 95,2% bei Patienten mit $\text{ABI} \geq 1,4$; $p_{\text{Chi}^2} = 0,074$; $p_{\text{FT1}} = 0,054$). Obwohl mRS und BI stark miteinander korrelieren (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient -0,94) [85], kristallisierte sich kein analoges Ergebnis bei der Evaluation der mRS heraus. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Reliabilität von

mRS hoch ist [85]. Auch die blinde Auswertung des BI [106,107] sowie von mRS [108,109] per Telefongespräch gilt als reliabel. Daher kann die Frage nach funktionellem Outcome nicht abschließend geklärt werden.

Möglicherweise könnten statistische Unterschiede unter den ABI-Subgruppen in größeren Studienpopulationen registriert werden.

4.7.2 Kognitives Outcome mittels TICS

Ein telefonisches Interview wird von Studienteilnehmern besser akzeptiert und ist bei weit entfernt wohnenden Patienten besser durchführbar. Somit werden Loss-to-Follow-Up Fälle minimiert und eine Studienteilnahme von Patienten mehr akzeptiert.

TICS (Telephone Interview for Cognitive Status) wurde aus diesen Gründen schon 1988 von der Arbeitsgruppe Brandt et al. [110] erarbeitet. Seither wurde es in vielen epidemiologischen und klinischen Studien verwendet und eine hohe Reliabilität [110-112] und Validität festgestellt [113]. Auch in unserer Studie wurde der kognitive Status der Patienten nach drei Monaten mittels TICS evaluiert. Außerdem kann TICS darüber hinaus zuverlässig auch bei Patienten mit einer erheblichen visuellen oder physischen Behinderung angewandt werden. TICS beinhaltet 11 Items, welche u.a. Gedächtnis, Orientierung, Aufmerksamkeit, Nachsprechen, begriffliches Wissen und nonverbale Praxis überprüfen. Hierbei können maximal 42 Punkte erzielt werden, während in der Originalarbeit 31 Punkte und mehr als „normale kognitive“ Leistung erkannt und definiert wurden.

Werte für Sensitivität und Spezifität in der Literatur variieren zwischen 83 -100 % [110,113-116], wobei dies auch von Wahl des Cut-Offs und Unterscheidungsintention der verschiedenen Diagnosekategorien (allgemeine kognitive Beeinträchtigung, Demenz, milde kognitive Störung) abhängt.

Dies ist insofern für unsere Studie von großer Bedeutung, da die Ergebnisse sowohl der Ersterhebung mittels MoCA als auch die Resultate mittels TICS auf eine MCI bei Patienten mit niedrigen ABI-Werten hinweisen, während kognitive Leistung in den anderen beiden Gruppen normal erscheint. Dass der statistisch signifikante Unterschied bei der Ersterhebung mittels MoCA bei der Follow-Up Untersuchung unter Einsatz von TICS nicht das Signifikanzniveau erreicht, könnte auf der kleinen Stichprobe beruhen. Schließlich ist auch hier – wie oben mehrmals erwähnt- auf die mögliche Rolle der missing data hingewiesen werden, da v.a. Patienten mit schwererem Verlauf oder mit bekannter kognitiver Einschränkung den Test abgelehnt haben.

Dennoch weisen unsere Ergebnisse der Follow-Up Untersuchung ebenso auf eine erkennbare leichte kognitive Störung der Schlaganfallpatienten mit niedrigen ABI-Werten hin

(TICS ≤ 30 : 22,2 % (4/18) bei ABI_{niedrig}-Gruppe, 8,0% (6/75) bei ABI_{normal}-Gruppe, 5,6% (1/18) bei ABI_{hoch}-Gruppe; $p_{\text{Chi}^2}=0,080$; $p_{\text{FT1}}=0,098$; s. Tabelle 2).

4.8 Limitationen der Studie

Die Hauptlimitation unserer Studie stellt die Fallzahl dar. Dadurch ist die Möglichkeit multivariate Analysen durchzuführen eingeschränkt. Eine logistische Regression mit Adjustierung von Faktoren wie Alter und Geschlecht ist bei kleiner Stichprobe oft nicht stabil. Daher muss betont werden, dass in der vorliegenden Arbeit nur univariate Analysen durchgeführt worden sind und die sehr interessanten Ergebnisse dieser Arbeit als hypothesengenerierend aufgefasst werden sollten.

Des Weiteren sollte hier –wie oben schon erläutert- Selektion von weniger beeinträchtigter Patienten erwähnt werden. Diese Selektion ist sowohl beim Einschluss der Patienten als auch bei Follow-Up der eingeschlossenen Patienten von Bedeutung: Aphasische sowie somnolente Patienten, deren Angehörige nicht erreicht wurden, konnten in die Studie nicht inkludiert werden.

Die Durchführung von kognitiven Tests bei der Nacherhebung war vor allem bei kognitiv eingeschränkten Patienten erschwert, welche eine solche Testung bei bekannten kognitiven Störungen öfter abgelehnt haben. Es ist nicht überraschend, dass Patienten mit niedrigem ABI-Wert, welche schlechtere Ergebnisse bei den kognitiven Tests erzielt haben (s.3.2 und 4.6.3), eine höhere Zahl von Missings (22%; 5 von 23) bei TICS im Rahmen der Nacherhebung aufweisen als Patienten mit normalem (13%, 11 von 86) oder hohem ABI-Wert (14%, 3 von 21).

Zusammenfassend sollte die Fragestellung dieser Arbeit mit größerer Stichprobe wiederholt werden, um multivariate Analysen zu ermöglichen (Adjustierung für Confounding). Hierbei sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, um die Richtung einer möglichen Verzerrung durch selektives loss-to-follow-up zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Ein niedriger ABI ist ein etablierter Marker für Atherosklerose, kardiovaskuläre Erkrankung und Mortalität.

Jedoch wurde die prognostische Rolle des ABI hinsichtlich des **funktionellen und kognitiven Outcomes** nach einem Schlaganfall bislang nicht untersucht. Hierbei muss betont werden, dass die Prävalenz eines pathologisch erniedrigten ABI-Wertes bei Schlaganfall- und TIA-Patienten im Bereich von 24% [93]-50% [94] relativ hoch ist. Die vorliegende Arbeit untersuchte als erste Studie diese Aspekte.

Methodik

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie. Insgesamt wurden 207 Patienten mit der Diagnose Schlaganfall, wiederholter Schlaganfall und TIA eingeschlossen. Bei 137 Patienten war eine ABI-Messung vorhanden. Hierbei hatten 25 Patienten einen pathologisch niedrigen ($ABI \leq 0,9$), 90 Patienten einen normalen ($0,9 > ABI > 1,4$) und 22 Patienten einen hohen ($ABI \geq 1,4$) ABI-Wert.

Als **primärer Endpunkt** wurde der Effekt von ABI auf das **funktionelle sowie kognitive Outcome nach 3 Monaten bei Patienten mit Schlaganfall** untersucht. Als **sekundäre Endpunkte** wurde **ABI** als Prognosefaktor in Bezug auf **Klassifizierungssysteme wie TOAST und A-S-C-O** sowie auf **erneuten Schlaganfall, Lebensqualität und stationäre Aufenthalte** evaluiert.

Bei der **Ersterhebung** wurde die kognitive Leistungsfähigkeit durch **MoCA** protokolliert. Der funktionelle Status wurde mit **BI** und **mRS** erfasst. Anhand des **NIHSS** wurde der Schweregrad des Schlaganfalls des Patienten bestimmt.

In der **Follow-Up-Untersuchung 3 Monate nach dem Ereignis** wurde erneut das funktionelle und kognitive Outcome evaluiert. Die kognitiven Fähigkeiten des Patienten wurden in der Nacherhebung durch die **TICS-m** erfasst.

Ergebnisse

1. Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen ABI und funktionellem Outcome 3 Monate nach dem Schlaganfall nachgewiesen. Allerdings zeigte sich ein Trend, dass Patienten mit normalen und hohen ABI-Werten einen höheren Unabhängigkeitsgrad aufweisen.

2. Ein niedriger ABI war in der Baseline-Untersuchung (mittels MoCA) signifikant mit einem schlechteren kognitiven Outcome assoziiert. In der Follow-Up-Untersuchung nach 3 Monaten mittels TICS-m war dies als Trend erkennbar, allerdings nicht signifikant.
3. Bildmorphologisch wurde bei Patienten mit einem niedrigen ABI eine signifikante Assoziation mit zerebraler Atrophie festgestellt.
4. Sowohl in der Subgruppe mit niedrigen ABI-Werten als auch in der Subgruppe mit hohen ABI-Werten wurden signifikant häufiger WML bzw. eine Leukoaraiose im Vergleich zur Referenzgruppe mit normalen ABI-Werten festgestellt.
5. In der Subgruppe mit hohen ABI-Werten wurden signifikant häufiger TIAs festgestellt. Ferner wurden in dieser Subgruppe größere Läsionen signifikant seltener nachgewiesen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist die prognostische Rolle des ABI als wichtiger Marker der Atherosklerose auch für funktionelles und kognitives Outcome nach einem Schlaganfall verwendbar.

6. Literaturverzeichnis

1. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D et al 2006: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: Results and National Projections from a population-based stroke registry: The Erlangen stroke Project. *Stroke* 37:1179-1183
2. WHO-Definition [http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/]
3. Rothwell PM, Algra A, Amarenco P: Medical treatment in acute and long-term secondary prevention after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet* 2011; 377: 1681-92
4. Palm F, Urbanek C, Rose S et al 2010: Stroke incidence and survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany The Ludwigshafen stroke study (LuSSt). *Stroke* 2010; 41:1865-1870
5. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ et al 1992: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24: 35-41
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG: Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493-501
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG (2009): New Approach to stroke subtyping: The A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 502-508
8. Hajat C, Heuschmann PU, Coshall C, et al. (2010): Incidence of aetiological subtypes of stroke in a multi-ethnic population based study: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2010). doi:10.1136/jnnp.2010.222919
9. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU (2001) Epidemiology of Ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke* 2001, 32:2735-2740
10. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S et al (2011): Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:517-584.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ (2003): The detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572.
12. Lewington S, Clarke R, Qizibash N, Peto R, Collins R (2002): Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-1913

13. MacMahon S, Rodgers A (1996): Primary and secondary prevention of stroke. *Clin Exp Hypertens* 18: 537-546
14. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS (2003): Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289: 2534-2544.
15. Gerstein HC (2001): Diabetes and the HOPE study: implications for macrovascular and microvascular disease. *Int J Clin Pract Suppl* 117:8-12
16. Barrett-Connor E, Khaw KT (1988): Diabetes mellitus: an Independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 128: 116-123
17. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E (2008): The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008; 26:2103-2111.
18. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:2005-2016.
19. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559
20. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 358: 2560-2572.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-139
22. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*. 1989; 320:904-910.
23. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999; 30: 2535-2540.

24. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003; 32: 563-572
25. Amarenco P, Labreuche J, Lavelle P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004; 35: 2902-2909.
26. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am*. 2008; 92:17-40,ix.
27. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from population-based study. *Stroke*. 2005; 36: 1115-1119.
28. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864-2870.
29. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip G. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107:1172-1179
30. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-272
31. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69:546-554.
32. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.
33. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2012; 141:147-153.
34. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Køber L, Hansen ML, Karasoy D, Hansen CM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2012;125:826.e13-23.
35. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-

Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.

36. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial fibrillation Guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125–136.
37. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation Guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27:74–90.
38. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100.
39. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:860–865
40. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O’Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27:1479–1486.
41. Rodriguez BL, D’Agostino R, Abbott RD, Kagan A, Burchfiel CM, Yano K, Ross GW, Silbershatz H, Higgins MW, Popper J, Wolf PA, Curb JD. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke*. 2002;33:230–236.
42. Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, Jamrozik K, Ueshima H. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*. 2005;36:1360–1365.
43. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36:2773–2780.
44. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003;34: 2792–2795.
45. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*. 2003;34: 1151–1155.
46. Nakamura K, Barzi F, Lam TH, Huxley R, Feigin VL, Ueshima H, Woo J, Gu D, Ohkubo T, Lawes CM, Suh I, Woodward M. Cigarette smoking, systolic blood pressure, and cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. *Stroke*. 2008;39:1694–1702.

47. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996;348:498–505.
48. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996;348:505–510.
49. Chan W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med*. 2004; 164:741–747.
50. Bousser M-G, Conrad J, Kittner S, de Lignieres B, MacGregor D, Massiou H, Silberstein S, Tzourio C. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *Cephalgia*. 2000;20:155–156.
51. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999;8:156–160.
52. He Y, LamTH, Jiang B, Wang J, Sai X, Fan L, Li X, Qin Y, Hu FB. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked. *Circulation*. 2008;118:1535–1540.
53. Zhang X, Shu XO, Yang G, Li HL, Xiang YB, Gao YT, Li Q, Zheng W. Association of passive smoking by husbands with prevalence of stroke among Chinese women nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 2005;161:213–218.
54. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;46:11–29.
55. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs*. 2002;62(suppl 2):1–9.
56. Robbins AS, Manson JE, Lee IM, Satterfield S, Hennekens CH. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1994;120:458–462.
57. Song YM, Cho HJ. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men. *Stroke*. 2008;39:2432–2438.
58. US Dept of Health and Human Services and US Dept of Agriculture. *Dietary Guidelines for Americans*, 2005. 6th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; 2005.
59. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373: 1083–1096.
60. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 2008. <http://www.health.gov/paguidelines>

61. Carota A, Berney A, Aybek S et al. (2005): A prospective study of predictors of poststroke depression. *Neurology* 64:428-433.
62. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE et al. (1998): Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 158 (10): 1133-1138.
63. Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P et al. (1993): Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 150(1): 124-129
64. Williams LS, Ghose SS, Swindle RW (2004): Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry* 161 (6):1090-1095.
65. Forsgren L, Beghi E, Oun A et al (2005): The epidemiology of epilepsy in Europe- a systematic review. *Eur J Neurol* 12:245-253
66. Waterhouse EJ, Vaughan JK, Barnes TY et al (1998): Synergistic effect of status epilepticus and ischemic brain injury on mortality. *Epilepsy Res* 29: 175-183.
67. Burn J, Dennis M, Bamford J et al (1997): Epileptic seizures after a first stroke: The oxfordshire community stroke project. *BMJ* 315:1582-1587.
68. Coull AJ, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke*. 2004;35: 1925–1929.
69. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM (2009) Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): A prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 8: 235–243.
70. Protopsaltis J, Kokkoris S, Korantzopoulos P, Millionis HJ, Karzi E, Anastasopoulou A, Kostantina F, Antonopoulos S, Melidonis A, Giannoulis G (2009): Prediction of long-term functional outcome in patients with acute ischemic non-embolic stroke. *Atherosclerosis* 203 (2009):228-235.
71. Stroud N, Mazwi TML, Case LD, Brown RD, Brott TG, BB Worrall, Meschia JF (2009): Prestroke physical activity and early functional status after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1019-1022. Doi:10.1126/jnnp.2008.170027
72. Akhoundi FH, Ghorbani A, Soltani A et al (2011): Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology* 2011; 77;349-354.
73. Weimar C, Ziegler A, Sacco RL, Diener HC, König IR: Predicting recovery after intracerebral hemorrhage- an external validation in patients from controlled clinical trials. *J Neurol* (2009) 256; 464-469.
74. Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index:systematic review. *Atherosclerosis*. 2006; 189:61-69.

75. Busch MA, Lutz K, Röhl J-E, Neuner B, Masuhr F (2009): Low Ankle-Brachial Index predicts cardiovascular risk after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2009; 40:3700-3705.
76. Tsivgoulis G, Bogiatzi C, Heliopoulos J, Vadikolias K., Boutati E, Tsakalidimi S, Al-Attas OS, Charalampidis P, Piperidou C, Maltezos E, Papanas N. Low ankle-brachial index predicts early risk of recurrent stroke in patients with acute cerebral ischemia. *Atherosclerosis* 220 (2012);407-412.
77. Schlegel D, Stephen JK, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, Kasner SE. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003;34:134-137.
78. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999; 53:126-131.
79. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19(5):604–607.
80. Mahoney F, Barthel D (1965) Functional evaluation: the Barthel index. *Md Med J* 14:56–61.
81. Maarten Uyttenboogaart M, Luijckx G-J, Vroomen PCAJ, Stewart RE, Keyser JD. Measuring disability in stroke: relationship between the modified Rankin scale and the Barthel index. *J Neurol* (2007) 254:1113–1117.
82. Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. *Int J Stroke*. 2009;3:200-205.
83. Quinn TJ, Langhorne P, Stott DJ. Barthel Index for Stroke Trials. Development, Properties, and Application. *Stroke*. 2011;42:1146-1151.
84. Rankin J, Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957; 2:200-215.
85. Lees KR, Bath PMW, Schellinger PD, Kerr DM, Fulton R, Hacke W, Matchar D, Sehra R, Toni D. Contemporary outcome measures in acute stroke research: Choice of primary outcome measure. *Stroke* 2012;43:1163-1170.
86. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45:S5-S67.
87. Banerjee A, Fowkes FG, Rothwell PM. Associations between peripheral artery disease and ischemic stroke: Implications for primary and secondary prevention. *Stroke* 2010, 41: 2012-2107.
88. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ et al. Ankle Brachial Index combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality. A Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (2); 197-208.

89. Helaine ER, Lindsay RS, McGrae McDermott M, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality : The Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109:733-739.
90. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997;2:221–226.
91. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1996;25:1172–1181.
92. Agnelli G, Cimminiello C, Meneghetti G, Urbinati S, for the Polyvascular ATHerothrombosis Survey (PATHOS) Investigators: Low ankle-brachial index predicts an adverse 1-year outcome after acute coronary and cerebrovascular events. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2599-2606.
93. Purroy F, Coll B, Oró M, Setó E, Piñol-Ripoli G, Plana A, Quilez A, Sanahuja J., Brieva L, Vega L, Fernández E. Predictive value of ankle brachial index in patients with acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 602-606.
94. Weimar C, Goertler M, Röther J, Ringelstein EB, Darius H, Nabavi DG, Kim I, Benemann Jens, Diener H-C. Predictive value of the Essen Stroke Risk Score and Ankle Brachial Index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1339-1343.
95. Sen S, Lynch DR, Kaltsas E, Simmons J, Tan WA, Kim J, Beck J, Rosamond W. Association of asymptomatic peripheral arterial disease with vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2009; 40: 3472-3477.
96. Guerchet M, Aboyans V, Nubukpo P, Lacroix P, Clément J-P, Preux P-M. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis* 216 (2011) 251-257.
97. Rafnsson SB, Deary IJ, Fowkes FG. Peripheral arterial disease and cognitive function. *Vasc Med* 2009; 14:51-61.
98. Laurin D, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Ankle-to-brachial index and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Circulation* 2007; 116: 2269-2274.
99. Woo J, Lynn H, Wong SY, et al. Correlates for a low ankle-brachial index in elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2006; 186:360-366.
100. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofmann A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ* 1994; 308:1604-1608.
101. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Carlos S, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI Markers of Vascular Brain Injury With Incident Stroke, Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Mortality. The Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010;41:600-606.

102. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR, Anstrom JA. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *Journal of the Neurological Sciences* 257 (2007) 62–66.
103. Pasi M, Salvadori E, Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L. Factors predicting the Montreal cognitive assessment (MoCA) applicability and performances in a stroke unit. *J Neurol* (2013) 260:1518-1526.
104. Costa AS, Fimm B, Friesen P, Soundjock H, Rottschy C, Theresa Gross, Eitner F, Reich A, Schulz JB, Nasreddine ZS, Reetz K. Alternate-Form Reliability of the Montreal Cognitive Assessment Screening Test in a Clinical Setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:379–384.
105. Stroke CDE Working Group. Stroke CDE Standards. A available at: <http://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Stroke.aspx> 2010. Aufgerufen 28.02.2011.
106. Pietra GLD, Savio K, Oddone E, Reggiani M, Monaco F, Leone MA. Validity and reliability of the Barthel Index administered by telephone. *Stroke*. 2011.; 42:2077-2079.
107. Shinar D, Gross CR, Bronstein KS, Licata-Gehr EE, Eden DT, Cabrara AR, et al. Reliability of the activities of daily living scale and its use in the telephone interview. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987; 68:723-728.
108. Janssen PM, Visser NA, Dorhout Mees SM, et al. Comparison of the telephone and face-to-face assessment of the modified Rankin Scale. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29:137-9.
109. Savio K, Pietra GLD, Elodie Oddone E, Monica Reggiani M, Leone MA. Reliability of the modified Rankin Scale applied by telephone. *Neurol Int*.2013; 5(1): e2.
110. Brandt J, Spencer M, Folstein M. The Telephone Interview for Cognitive Status. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1988;1:111-117.
111. Plassman BL, Newman TN, Welsh KA, Helms M, Breitner JCS. Properties of the Telephone Interview for Cognitive Status: application in epidemiological and longitudinal studies. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1994;7:235-241.
112. Welsh K, Breitner J, Magruder-Habib K. Detection of dementia in the elderly using telephone screening of cognitive status. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1993;6:103-110.
113. Barber M and Stott DJ, Validity of the telephone interview for Cognitive Status (TICS) in post-stroke subjects. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 75-79.
114. Manly JJ, Schupf Nicole, Stern Y, Brickman AM, Tang M-X, Mayeux R. Telephone-based identification of mild cognitive impairment and dementia in a multicultural cohort.
115. Seo EH, Lee DY, Kim SG, Kim KW, Kim DH, Kim BJ et al. Validity of the telephone interview for cognitive status (TICS) and modified TICS (TICSm) for mild

cognitive impairment (MCI) and dementia screening. Archives of Gerontology and Geriatrics 2010;52: 26-30.

116. Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, et al. V. Shane Pankratz VS, Christianson TJH, Petersen RC, Rocca WA Validation of the Telephone Interview for Cognitive Status-Modified in subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or dementia. Neuroepidemiology. 2010;34(1):34-42.

7. Anhang

7.1 Tabelle 1, Baseline-Patienten-Charakteristika

	Total (mit und ohne ABI- Werten) (n=194)	ABI ≤0,9 (n= 23)	0,9 < ABI < 1,4 (n=86)	ABI ≥ 1,4 (n=21)	p- Wert*
Alter	68,5 ± 13,4	69,8 ± 10,0	64,7 ± 15,0	69,5 ± 11,2	P _{VA} =0,157
Syst.Blutdruck (mmHg)	140,3 ± 19,3 (n=192)	140,9 ± 20,3	141,2 ± 19,5	141,9 ± 20,0	P _{VA} =0,984
Diast. Blutdruck (mmHg)	79,6 ± 13,2 (n=192)	79,7 ± 14,6	80,4 ± 13,9	84,7 ± 13,8	P _{VA} =0,411
Herzfrequenz pro Min.	76,4 ± 13,2 (n=192)	79,6 ± 20,2	75,6 ± 12,3	74,9 ± 12,1	P _{VA} =0,437
Taillenumfang (cm)	97,5 ± 11,7 (n=183)	96,7 ± 9,0 (n=21)	95,4 ± 12,2 (n=83)	99,7 ± 9,8 (n=21)	P _{VA} =0,306
Hüftumfang	100,7 ± 9,4 (n=183)	98,7 ± 6,7 (n=21)	100,1 ± 10,0 (n=83)	101,8 ± 9,6 (n=21)	P _{VA} =0,561
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 4,0	25,6 ± 4,1	25,5 ± 4,4	26,7 ± 3,2	P _{VA} =0,496
Schuljahre	10,1 ± 2,0 (n=193)	8,9 ± 2,0	10,2 ± 2,0	10,7 ± 2,1	P _{KW} =0,013 p _{MWU1} =0,007 p _{T2} =0,437
Weibliches Geschlecht	43,8 % (85)	52,2 % (12)	45,3 % (39)	14,3 % (3)	P _{Chi²} =0,016 P _{FT1} =0,641 P _{FT2} = 0,012
Risikofaktoren					
Hypertonie	67,5 % (131)	69,9 % (16)	60,5 % (49)	76,2 % (16)	P _{Chi²} =0,183
Diabetes	13,9 % (27)	8,7 % (2)	7,0 % (6)	28,6 % (6)	P _{Chi²} =0,037 P _{FT1} =0,535 P _{FT2} =0,012
Hypercholesterinämie	35,6 % (69)	34,8 % (8)	30,2 % (26)	23,8 % (5)	P _{Chi²} =0,829
Vorhofflimmern	12,9 % (25)	21,7 % (5)	7,0 % (6)	23,8 % (5)	P _{Chi²} =0,257
Rauchen allgemein (aktuell + Extraucher)	52,6 % (102)	73,9 % (17)	46,5 % (40)	61,9 % (13)	P _{Chi²} =0,042 P _{FT1} =0,017 P _{FT2} =0,154
Rauchen aktuell	37,3 % (38)	34,8 % (8)	15,1 % (13)	14,3 % (3)	P _{Chi²} =0,366
<u>Alkoholkonsum</u>					P _{Chi²} =0,685
früher getrunken	4,6 % (9)	17,4 % (4)	5,8 % (5)	0 % (0)	
aktuell	73,2 % (142)	69,6 % (16)	73,3 % (63)	76,2 % (16)	
	77,8 % (151)	87,0 % (20)	79,1 % (68)	76,2 % (16)	
nie getrunken	22,2 % (43)	13,0 % (3)	20,9 % (18)	23,8 % (5)	

Keine oder nur leichte Körperliche Betätigung	71,1 % (138)	69,6 % (16)	67,4 % (58)	81,0 % (17)	$P_{\text{Chi}^2}=0,476$
Depression	7,7 % (15)	17,4 % (4)	7,0 % (6)	19,0 % (4)	$P_{\text{Chi}^2}=0,165$
Lebenssituation vor dem Schlaganfall					
Hilfe im täglichen Leben					
Nein	91,8 % (178)	87,0 % (20)	96,5 % (83)	95,2 % (20)	$P_{\text{Chi}^2}=0,237$
Ja	7,7 % (15)	13,0 % (3)	3,5 % (5)	4,8 % (1)	
...keine Angabe	0,5 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	
Lebenssituation					
Alleine zu Hause	30,9 % (60)	17,4 % (4)	33,7 % (29)	14,3 % (3)	$P_{\text{Chi}^2}=0,040$ $P_{\text{FT1}}=0,101$ $P_{\text{FT2}}=0,029$
mit Familie/Freunde	67,0 % (130)	82,6 % (19)	66,3 % (57)	81,0 % (17)	
Institution	2,1 % (4)	0 % (0)	0 % (0)	4,8 % (1)	
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen					
KHK	12,9 % (25)	17,4 % (4)	11,6 % (10)	19,0 % (4)	$P_{\text{Chi}^2}=0,303$
Herzinfarkt	8,8 % (17)	17,4 % (4)	8,1 % (7)	14,3 % (3)	$P_{\text{Chi}^2}=0,402$
paVK	7,2 % (14)	17,4 % (4)	3,5 % (3)	9,5 % (2)	$P_{\text{Chi}^2}=0,051$ $P_{\text{FT1}}=0,012$ $P_{\text{FT2}}=0,403$
TIA	3,6 % (7)	0 % (0)	2,3 % (2)	19,0 % (4)	$P_{\text{Chi}^2}=0,010$ $P_{\text{FT1}}=0,621$ $P_{\text{FT2}}=0,013$
Bildgebung					
Mikroblutungen	10,8 % (21)	8,7 % (2)	11,6 % (10)	14,3 % (3)	$P_{\text{Chi}^2}=0,719$
Zerebrale Atrophie	14,9 % (29)	26,1 % (6)	8,1 % (7)	19,0 % (4)	$P_{\text{Chi}^2}=0,080$ $P_{\text{FT1}}=0,031$ $P_{\text{FT2}}=0,359$
<u>White Matter Lesions (n=206)</u>	(n=193)	(n=23)	(n=86)	(n=20)	$P_{\text{Chi}^2}=0,001$ $P_{\text{FT1}}=0,001$ $P_{\text{FT2}}=0,029$
keine	23,7 % (46)	8,7 % (2)	36,0 % (31)	10,0 % (2)	
unsicher	16,0 % (31)	4,3 % (1)	15,1 % (13)	15,0 % (3)	
	39,9 % (77)	13,0 % (3)	51,2 % (44)	25,0 % (5)	
punktuell	41,5 % (80)	65,2 % (15)	34,9 % (30)	40,0 % (8)	
früh konfluierend	14,5 % (28)	13,0 % (3)	8,1 % (7)	35,0 % (7)	
breitfl. konfluierend	4,1 % (8)	8,7 % (2)	5,8 % (5)	0 % (0)	
	60,1 % (116)	86,7 % (20)	48,8 % (42)	75,0 % (15)	

Lokalisation					
Kleinhirn	15,9 % (14/88)	6,3 % (1/16)	20,4% (11/54)	11,1 % (2/18)	$P_{\text{Chi}}^2=0,328$
Hirnstamm	20,4 % (19/93)	25 % (4/16)	22,0 % (13/59)	11,1 % (2/18)	$P_{\text{Chi}}^2=0,539$
Subkortikal	69,1 % (76/110)	80% (16/20)	72,5 % (50/69)	47,6% (10/21)	$P_{\text{Chi}}^2=0,047$ $P_{\text{FT1}}=0,358$ $P_{\text{FT2}}=0,034$
Kortikal	51,8 % (57/110)	50 % (10/20)	54,9 % (39/71)	42,1 % (8/19)	$P_{\text{Chi}}^2=0,619$
Insuläre Beteiligung	8,0 % (7/87)	11,8% (2/17)	9,6 % (5/52)	0% (0/18)	$P_{\text{Chi}}^2=0,483$
Größe der Läsion	(n=130)	(n=23)	(n=86)	(n=21)	
a) Keine Läsion	10,0% (13)	4,3 % (1)	8,1% (7)	23,8 % (5)	$P_{\text{Chi}}^2=0,057$ $P_{\text{FT1}}=0,465$ $P_{\text{FT2}}=0,056$
b) Läsion ≤ 15 mm	23,1% (30)	34,8% (8)	20,9% (18)	19,4% (4)	$P_{\text{Chi}}^2=0,336$
c) Mehrere Läsionen, größte ≤ 15 mm	10,0% (13)	8,7 % (2)	7,0 % (6)	23,8% (5)	$P_{\text{Chi}}^2=0,066$ $P_{\text{FT1}}=0,535$ $P_{\text{FT2}}=0,038$
(b+c) größte Läsion ≤ 15mm	33,1% (43)	43,5% (10)	27,9% (24)	42,9% (9)	$P_{\text{Chi}}^2=0,230$
d) Läsion > 15 mm	29,2% (38)	17,4% (4)	32,6% (28)	28,6% (6)	$P_{\text{Chi}}^2=0,378$
e) Mehrere Läsionen, größte > 15 mm	19,2 % (25)	17,4% (4)	24,4 % (21)	0% (0)	$P_{\text{Chi}}^2=0,041$ $P_{\text{FT1}}=0,342$ $P_{\text{FT2}}=0,006$
(d+e) größte Läsion > 15 mm	48,5% (63)	34,8% (8)	57,0% (49)	28,6 % (6)	$P_{\text{Chi}}^2=0,022$ $P_{\text{FT1}}=0,048$ $P_{\text{FT2}}=0,018$
Läsion nicht passend zur Symptomatik	0,8% (1)	0% (0)	1,2% (1)	0% (0)	$P_{\text{Chi}}^2=1,0$
unsicher	3,8 % (5)	13,0 % (3)	2,3 % (2)	0 % (0)	
Nicht dokumentiert	3,8 % (5)	4,3% (1)	3,5% (3)	4,8% (1)	
Stroke Subtyp					
TOAST	n=180	n=21	n=80	n=21	
Makroangiopathie -extrakraniell -intrakraniell	12,8 % (23) 10,6 % (19) 2,2 % (4)	14,3 % (3) 14,3 % (3) 0 % (0)	16,3 % (13) 13,8 % (11) 2,5 % (2)	4,8 % (1) 0 % (0) 4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}}^2=0,506$
unklar	0,6 % (1)	4,8 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	
Kardiale Embolie -Vorhofflimmern -PFO & ASA -andere	25,6 % (46) 16,1 % (29) 7,8 % (14) 1,7 % (3)	23,8 % (5) 19,0 % (4) 4,8 % (1) 0% (0)	33,8 % (27) 16,2 % (13) 15,0 % (12) 2,5 % (2)	28,6 % (6) 23,8 % (5) 0 % (0) 4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}}^2=0,658$
Mikroangiopathie	12,8 % (23)	9,5 % (2)	6,2 % (5)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}}^2=0,862$

Andere Ursachen	3,9 % (7)	0 % (0)	6,9 % (7)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=0,579$
Dissektion	2,8 % (5)	0 % (0)	6,2 % (5)	0 % (0)	
Sonstige	1,1 % (2)	0 % (0)	1,2 % (1)	4,8 % (1)	
Unklare Ursache	44,4 % (80)	47,6 % (10)	36,3 % (29)	57,1 % (12)	$P_{\text{Chi}^2}=0,210$
Konk. Ursachen	7,8 % (14)	9,5 % (2)	2,5 % (2)	14,3 % (3)	
Trotz Diagn. keine U.	30,0 % (54)	33,3 % (7)	26,2 % (21)	28,6 % (6)	
Unvollst. Diagn.	6,7 % (12)	4,8 % (1)	7,5 % (6)	14,3 % (3)	
ASCO	n= 180	n=21	n= 80	n=21	
A 1	16,1 % (29)	19,0 % (4)	17,5 % (14)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=0,353$
A 2	3,3 % (6)	4,8 % (1)	2,5 % (2)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=1,0$
A 3	63,3 % (114)	61,9 % (13)	53,8 % (43)	81,0 % (17)	$P_{\text{Chi}^2}=0,079$ $P_{\text{FT1}}=0,338$ $P_{\text{FT2}}=0,020$
A 0	16,7 % (30)	14,3 % (3)	25,0 % (20)	9,5 % (2)	$P_{\text{Chi}^2}=0,229$
A 9	0,6 % (1)	0 % (0)	1,2 % (1)	0 % (0)	$P_{\text{Chi}^2}=1,0$
S 1	15,0 % (27)	14,3 % (3)	6,2 % (5)	14,3 % (3)	$P_{\text{Chi}^2}=0,399$
S 2	2,2 % (4)	0 % (0)	1,2 % (1)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=0,572$
S 3	48,3 % (87)	57,1 % (12)	48,8 % (39)	61,9 % (13)	$P_{\text{Chi}^2}=0,534$
S 0	32,8 % (59)	28,6 % (6)	41,2 % (33)	14,3 % (3)	$P_{\text{Chi}^2}=0,06$ $P_{\text{FT1}}=0,210$ $P_{\text{FT2}}=0,017$
S 9	1,7 % (3)	0 % (0)	2,5 % (2)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=1,0$
C 1	23,3 % (42)	23,8 % (5)	20,0 % (16)	38,1 % (8)	$P_{\text{Chi}^2}=0,233$
C 2	11,1 % (20)	9,5 % (2)	17,5 % (14)	9,5 % (2)	$P_{\text{Chi}^2}=0,559$
C 3	9,4 % (17)	14,3 % (3)	12,5 % (10)	9,5 % (2)	$P_{\text{Chi}^2}=1,0$
C 0	46,1 % (83)	33,3 % (7)	38,8 % (31)	28,6 % (6)	$P_{\text{Chi}^2}=0,675$
C 9	10,0 % (18)	19,0 % (4)	11,2 % (9)	14,3 % (3)	$P_{\text{Chi}^2}=0,622$
O 1	3,9 % (7)	0 % (0)	7,5 % (6)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=0,579$
O 2	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	$P_{\text{Chi}^2}=n.e.$
O 3	0,6 % (1)	0 % (0)	0 % (0)	4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=0,344$
O 0	92,8 % (167)	90,5 % (19)	88,8 % (71)	90,5 % (19)	$P_{\text{Chi}^2}=1,0$
O 9	2,8 % (5)	9,5 % (2)	3,8 % (3)	0 % (0)	$P_{\text{Chi}^2}=0,370$

7.2 Tabelle 2, Funktioneller und kognitiver Zustand bei Baseline

	Total (mit und ohne ABI- Werten) (n=194)	ABI ≤0,9 (n= 23)	0,9 < ABI > 1,4 (n=86)	ABI ≥ 1,4 (n=21)	p- Wert*
Funktioneller und kognitiver Zustand					
MOCA (Median)	26 (22;28) (n=158)	24 (21;27) (n=21, 91%)	27 (23;29) (n=75, 87%)	26 (22;27) (n= 20, 95%)	$P_{KW}=0,070$ $P_{MWU1}=0,022$ $P_{MWU2}=0,366$
MOCA ≥ 26		38,1 %(8/21)	58,7%(44/75)	55,0%(11/20)	$P_{Chi^2}=0,252$
BI _{Baseline} (Median)	100(75;100) (n=193)	100(80;100)	100 (65;100)	100 (90;100)	$P_{KW}=0,204$
BI ≥90		65,2 % (15/23)	62,8% (54/86)	81,0% (17/21)	$P_{Chi^2}=0,311$
mRS _{aktuell} (Median)	1 (1;3)	1 (1;2))	1 (0;3,25)	1 (1;1,5)	$P_{KW}=0,047$ $P_{MWU1}=0,749$ $P_{MWU2}=0,016$
mRS ≤ 1		52,2 % (12/23)	51,2 % (44/86)	76,2 % (16/21)	$P_{Chi^2}=0,126$
NIHSS _{Baseline} (Median)	2 (1;5)	3 (1;6)	2,5 (1;6)	2 (1;3,5)	$P_{KW}=0,516$
NIHSS ≤6		78,3 % (18/23)	76,7 % (66/86)	90,5 % (19/21)	$P_{Chi^2}=0,409$

7.3 Tabelle 3, Funktionelles Outcome bzw. Zustand bei 3- Monats- Follow Up

	Total (n=194)	ABI ≤0,9 (n= 23)	0,9 < ABI < 1,4 (n=86)	ABI ≥ 1,4 (n=21)	p- Wert*
TICS (Median)	35 (Q ₁ 33; Q ₃ 36) (n=165)	33 (Q ₁ 30,75; Q ₃ 36) (n=18, 78%)	35 (Q ₁ 33; Q ₃ 36) (n=75, 87%)	35,5 (Q ₁ 33,75; Q ₃ 36,25) (n=18, 86%)	P _{KW} =0,596
TICS ≤ 30	10,9 % (18/165)	22,2 % (4/18)	8,0% (6/75)	5,6 % (1/18)	P _{Chi} ² = 0,080 P _{FT1} = 0,098 P _{FT2} = 0,592
TICS ≤ 24	1,8 % (3/165)	5,6 % (1/18)	1,3 % (1/75)	0% (0/18)	P _{Chi} ² = 0,545
TICS ≤ 28	4,8 % (8/ 165)	11,1 % (2/18)	2,7 % (2/75)	5,6 % (1/18)	P _{Chi} ² = 0,488
Bl _{3FU} (Median)	100 (Q ₁ 100; Q ₃ 100) (n=193)	100 (Q ₁ 90; Q ₃ 100) (n=23)	100 (Q ₁ 100; Q ₃ 100) (n=85)	100 (Q ₁ 100; Q ₃ 100) (n=21)	P _{KW} =0,165
Bl _{3FU} ≥ 90	90,2% (174/193)	78,3 % (18/23)	92,9% (79/85)	95,2 % (20/21)	P _{Chi} ² = 0,074 P _{FT1} = 0,054 P _{FT2} = 0,579
Bl _{3FU} –Bl _{Baseline}	0 (Q ₁ 0; Q ₃ 20)	0 (Q ₁ 0; Q ₃ 15)	0 (Q ₁ 0; Q ₃ 27,5)	0 (Q ₁ 0; Q ₃ 5)	P _{KW} =0,239
mRS (Median)	1 (Q ₁ 1; Q ₃ 2)	1 (Q ₁ 0; Q ₃ 2)	1 (Q ₁ 0; Q ₃ 2)	1 (Q ₁ 0; Q ₃ 1,5)	P _{KW} =0,473
mRS ≤ 1	66,5 % (129/194)	69,6 % (16/23)	62,8 % (54/86)	76,2 % (16/21)	P _{Chi} ² = 0,476
mRS _{3FU} - mRS _{Baseline}	0 (Q ₁ -1; Q ₃ 0)	0 (Q ₁ -1; Q ₃ 1)	-1 (Q ₁ -1; Q ₃ 0)	0 (Q ₁ -0,5 ; Q ₃ 0,5)	P _{KW} =0,481
Stationäre Behandlung nach der Entlassung	16,5 % (32)	21,7 % (5/23)	15,1% (13/86)	14,3 % (3/21)	P _{Chi} ² =0,773
Stationärer Aufenthalt aufgrund erneutes Schlaganfalles	3,6 % (7)	4,3 % (1)	3,5 % (3)	0 % (0)	P _{Chi} ² =0,845
Rehabilitation Ja -stationär -ambulant	58,2 % (113) 45,4 % (88) 12,9 % (25)	52,2 % (12) 47,8 % (11) 4,3% (1)	59,3 % (51) 45,3 % (39) 14,0% (129)	47,6 % (10) 33,3 % (7) 14,3 % (3)	P _{Chi} ² =0,605
Nein	41,8 % (81)	47,8 % (11)	40,7 % (35)	52,4 % (11)	

Lebenssituation nach dem Schlaganfall					
Hilfe im täglichen Leben	23,7 % (46)	30,4 % (7)	19,8 % (17)	14,3 % (3)	$P_{\text{Chi}^2}=0,388$
Lebenssituation Alleine zu Hause mit Familie/Freunde Institution	27,8 % (54) 67,5 % (131) 4,6 % (9)	21,7 % (5) 73,9 % (17) 4,3 % (1)	29,1 % (25) 67,4 % (58) 3,5 % (3)	14,3 % (3) 81,7 % (17) 4,8 % (1)	$P_{\text{Chi}^2}=0,706$

8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Dichgans für die Überlassung des Themas bedanken.

Des Weiteren gilt mein außerordentlicher Dank an die Betreuer Herrn Dr. Frank Wollenweber und Frau Dr. Vera Zietemann, die mich auf das Thema der Arbeit aufmerksam gemacht haben und mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Außerdem noch ein großes Dankeschön an alle Arbeiterinnen und Arbeiter des Instituts für Schlaganfall-und Demenzforschung für die vielfältigen und bereitwilligen Hilfen, das angenehme Arbeitsklima und die schöne Zeit während meiner Rekrutierungsarbeiten.

Auf privater Seite möchte ich mich bei meinen Eltern, Nursen und Cengiz Gülap, bedanken, die mich in allen Lebensbereichen unterstützen und ohne deren Unterstützung ich nie soweit gekommen wäre.

Der abschließende Dank geht an meine Frau Neslihan Gülap, die mich in jeder Situation stets unterstützt, motiviert und ermutigt.

Eidesstattliche Versicherung

Gülap, Mustafa

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Ankle brachial index (ABI) als Prognosefaktor für funktionelles und kognitives Outcome nach Schlaganfall“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und aller Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand